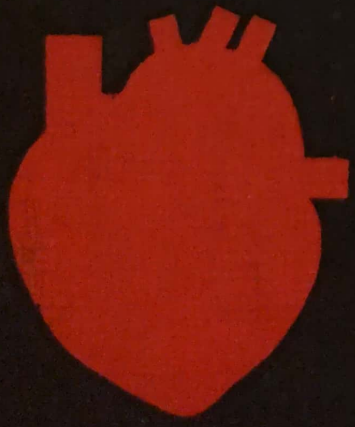
OVIDIU OPRIAN
PAULA I. POGĂCEANU

ACTUALITĂȚI ȘI PROGRESE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ



EDITURA MEDICALĂ

616.1
O-64

Dr. OVIDIU OPRIAN
Doctor în medicină

Dr. PAULA I. POGĂCEANU

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI ȘI PROGRESE ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

NR. 4278

EDITURA MEDICALĂ
București — 1983

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚA

Cardiopatia ischemică se înscrie, în continuare, ca un domeniu prioritar în preocupările cardiologilor din întreaga lume. Explicația acestui fapt decurge în mod logic din ponderea afecțiunii în profilul morbidității și al mortalității. Unele progrese mici, dar reale, înregistrate în cîteva țări în care influențarea factorilor de risc și a stilului de viață a condus la un regres al acestei afecțiuni justifică eforturile care s-au făcut și se fac pentru combaterea acestei entități nosologice cu o arie de manifestare atît de largă și cu consecințe atît de vitrege pentru sănătatea și viața omenirii.

Interesul crescînd privind profilaxia sau terapia cardiopatiei ischemice face din această redutabilă boală o problemă, în egală măsură dificilă și palpitantă...

Dificultatea derivă din efortul de conturare a cadrului nosologic, din discuțiile și controversele existente în jurul factorilor etiologici, din strădaniile de sporire a acurateții diagnosticului și din utilizarea unor metode terapeutice (medicale sau chirurgicale), care își așteaptă încă dreptul de încetățenire prin proba timpului.

Caracterul palpitant al cardiopatiei ischemice e generat de situația limită în care accesul anginos îl plasează pe pacient și-l avertizează că o ciocnire cu moartea poate constitui un eveniment în același timp aleatoriu și iminent.

Explozia informațională privind variatele aspecte ale acestei boli se poate deduce din faptul că asistăm la o proliferare extraordinară de lucrări, care, nu exagerăm afirmînd că ocupă cel puțin 50% din sumarele periodicelor de specialitate. Această literatură exuberantă depășește, evident, capacitatea de receptare și nevoia prezentării unor actualități și progrese se impune ca o necesitate stringentă.

Vrem să avertizăm publicul cititor că prezenta lucrare nu este o reeditare a cărții noastre apărută în 1977 și pentru a cărei bună primire mulțumim tuturor celor ce ne-au adresat aprecieri atît de favorabile. Marea majoritate a conținutului acestei lucrări e consecința atît a sporirii experienței noastre cît și a unei informații bibliografice aparținînd ultimilor ani și însumînd peste 1 200 de titluri, din care am selectat bibliografia de la sfîrșitul cărții. Mărturisim că la munca de documentare extrem de migăloasă, extinsă pe parcursul

mai multor ani, s-a asociat dificultatea de a opera o selecție judicioasă impusă de economia cărții.

Avem conștiința că am omis (uneori intenționat) o serie de probleme importante și pasionante pentru mai buna înțelegere a cardiopatiei ischemice, dar am fost constrînși de limitele spațiului care ne-a dictat să facem o ierarhizare, poate uneori arbitrară, a cunoștințelor actuale.

Nu ne-am propus să scriem o monografie. Am pornit de la ideea de a discuta problemele fundamentale ale unei boli, care își are certitudinile, dar și limitele, insuficiențele și controversele ei. Deci ne-am impus o discuție, pe cît posibil critică, a unei afecțiuni care continuă să ridice semne de întrebare, la care se încearcă, și se va mai încerca, să se dea răspunsuri valide.

Considerăm că ne facem o datorie de conștiință mulțumind Editurii medicale, care pornind de la necesitățile esențiale ale ocrotirii sănătății în țara noastră a înțeles, în mod generos, utilitatea publicării acestei lucrări.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

Pag.

Prefață 3

Capitolul I. **Cadrul nosologic al cardiopatiei ischemice... o entitate încă imprecis conturată** 11

Capitolul II. **Discuții și controverse în jurul factorilor etiopatogenici** 21

A. Ponderea factorilor genetici 21

B. Rolul vîrstei 25

C. Implicația sexului 32

D. Factori de risc — discuții și controverse 37

E. Progrese în efortul de elucidare a aterogenezei 54

Capitolul III. **Actualități și progrese în diagnosticul cardiopatiei ischemice** 63

A. Spasmul coronarian și resurecția lui 63

B. O metodă de investigație comună și perenă: electrocardiografia ... 95

1. Generalități 95

2. Electrocardiograma de efort 109

C. Utilizarea și utilitatea coronarografiei (sau „disecția pe viu" a coronarelor) 124

D. Aportul diagnostic al unor metode neinvazive 138

1. Scintigrafia coronariană 138

2. Ecocardiografia 145

E. Hemodinamica și depistarea disfuncției ventriculare stîngi în cardiopatia ischemică 151

F. Progrese privind suportul biochimic în cardiopatia ischemică 159

1. Rolul trombocitelor, al tromboxanului și al prostaglandinelor..... 159

2. Explorarea enzimologică și imunologică — beneficii și limite..... 165

Capitolul IV. **Actualități și progrese în tratamentul cardiopatiei ischemice**..... 172

A. Valoarea și insuficiențele tratamentului medical..... 172

1. Generalități 172

2. Salvarea miocardului ischemic sau prezervarea miocardului viabil în infarctul miocardic acut 176

3. Noile valențe ale nitroglicerinei 185

4. Aportul consistent al beta-blocantelor 190

Scanned with OKEN Scanner

5. Medicaţia anticoagulantă şi fibrinolitică — controverse şi speranţe 196
6. Ce şi cît putem spera de la antiagregantele plachetare..... 199
7. Fleckenstein şi noua etapă a antagoniştilor de calciu..... 206
B. Angioplastia transluminală coronară percutană 221
C. Revascularizarea chirurgicală a miocardului — speranţe şi decepţii..... 227

Bibliografie 264

Scanned with OKEN Scanner

TABLE DES MATIÈRES

Préface 3

Chapitre I. **Le cadre nosologique de la cardiopathie ischémique... une entité non encore totalement contourée** 11

Chapitre II. **Discussions et controverses autour des facteurs étiopathogéniques** 21

A. Importance des facteurs génétiques 21

B. Rôle de l'âge 25

C. Implication du sexe 32

D. Facteurs de risque — discussions et controverses 37

E. Progrès dans l'effort d'élucidation de l'athérogenèse 54

Chapitre III. **Actualités et progrès dans le diagnostic de la cardiopathie ischémique** 63

A. Le spasme coronarien et sa résurrection 63

B. Une méthode d'investigation commune et pérenne: l'électrocardiographie 95

1. Généralités 95

2. L'électrocardiogramme d'effort 109

C. L'utilisation et l'utilité de la coronarographie (ou la „dissection sur le vif" des coronaires) 124

D. L'apport diagnostique de quelques méthodes non invasives 138

1. La scintigraphie coronarienne 138

2. L'échocardiographie 145

E. L'hémodynamique et le dépistage de la dysfonction ventriculaire gauche dans la cardiopathie ischémique 151

F. Progrès concernant le suport biochimique dans la cardiopathie ischémique 159

1. Rôle des thrombocytes, du thromboxan et des prostaglandines 159

2. Exploration enzymologique et immunologique — bénéfices et limites 165

Chapitre IV. **Actualités et progrès dans le traitement de la cardiopathie ischémique** ... 172

A. Valeurs et insuffisances du traitement médical 172

1. Généralités 172

2. Sauvetage du myocarde ischémique ou la préservation du myocarde viable dans l'infarctus myocardique aigu 176

Scanned with OKEN Scanner

3. Nouvelles valences de la nitroglycérine 185
4. L'apport consistant des béta-bloquantes 190
5. La médication anticoagulante et fibrinolytique — controverses et espérances 196
6. Que peut-on espérer des antiagrégantes plaquettaires? 199
7. Fleckenstein et la nouvelle étape des antagonistes du calcium..... 206
B. L'angioplastie transluminale coronaire percutanée 221
C. La révascularisation chirurgicale du myocarde — espérances et déceptions 227

Bibliographie 264

Scanned with OKEN Scanner

CONTENT

Preface 3

Chapter I. **Nosologic framework of ischaemic cardiopathy... a still inaccurately outlined entity** 11

Chapter II. **Discussions and controversies around ethiopatogenic factors** 21

A. Importance of genetic factors 21

B. Role of the age 25

C. Implication of the sex 32

D. The risk factors — discussions and controversies 37

E. Progress in the effort to elucidate atherogenesis 54

Chapter III. **Actual topics and progress in the ischaemic cardiopathy diagnosis** 63

A. Coronary spasm and its resurrection 63

B. A common and lasting investigation method: electrocardiography..... 95

1. Generalities 95

2. Effort electrocardiogram 109

C. Utilization and utility of coronarography (or „dissection on living coronaries") 124

D. Diagnosis contribution of some non-invasive methods 138

1. Coronary scintigraphy 138

2. Echocardiography 145

F. Hemodynamics and evidence of the left ventricle disturbance in ischaemic cardiopathy 151

F. Progress regarding biochemical support in ischaemic cardiopathy..... 159

1. Role of platelets, tromboxane and prostaglandins..... 159

2. Enzymic and immunological investigation — benefits and limits 165

Chapter IV. **Actual topics and progress in the treatment of ischaemic cardiopathy**..... 172

A. Value and insufficiencies of the medical treatment 172

1. Generalities 172

2. Salvage of the ischaemic myocardium or preserving of the myocardial viability in the acute myocardial infarction 176

Scanned with OKEN Scanner

3. The new valences of nitroglycerin 185
4. The consistent contribution of betablocking drugs 190
5. Anticoagulant and fibrinolytic therapy-controversies and expectations 196
6. What and how much one can hope from platelet-affecting drugs?... 199
7. Fleckenstein and the new state of calcium antagonists 206

B. Percutaneous transluminal coronary angioplasty..... 221

C. Surgical myocardial revascularization — expectations and disappointments 227

References 264

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

CADRUL NOSOLOGIC AL CARDIOPATIEI ISCHEMICE... O ENTITATE ÎNCĂ IMPRECIS CONTURATĂ

Se obișnuiește să se afirme că diagnosticul de cardiopatie ischemică este un diagnostic dificil. Este o constatare dezolantă, pentru că ea se referă la o boală cu o mare incidență și cu un sfîrșit imprevizibil și, adeseori, tragic.

Dificultatea diagnosticului generează frecvent erori de diagnostic. Aceste erori fie lasă nedescoperită această „vedetă" a patologiei actuale, ceea ce echivalează cu o mare greșeală, fie atribuie nejustificat un diagnostic încărcat de consecințe supunînd pe astfel de pacienți, în egală măsură, unor privațiuni inutile și unei (dacă ne e permis să spunem) iatrogenii psihice pline de consecințe defavorabile.

Diferite statistici atestă erorile de diagnostic care se comit în cardiopatia ischemică. Am amintit, în acest sens, și cu altă ocazie că 37% din bolnavii internați în Spitalul asigurărilor sociale din Alexandria (Egipt) cu diagnosticul de cardiopatie ischemică, nu au fost confirmați (14).

Excesul de precauție, în cazul unei cardiopatii ischemice, se poate deduce și dintr-o statistică daneză (129), care remarcă faptul că din 439 cazuri internate într-o unitate de terapie intensivă coronariană (CCU) cu suspiciunea de infarct miocardic acut, numai 51% au fost confirmați.

Analizînd 326 diagnostice cardiologice eronate Valeriu Ionescu (354) a remarcat că, în mai mult de jumătate din cazuri, greșelile de diagnostic în cardiologia practică se referă la angina de piept.

Astfel angina de piept reprezintă 50,6% din greșelile de diagnostic iar cardiopatia ischemică nedureroasă 22,7%. În aceste cazuri este vorba de greșeli prin supradiagnosticare.

Subdiagnosticarea (diagnostice fals negative sau omise) au reprezentat 19,4% din totalul erorilor de diagnostic. În cadrul acestora angina de piept a reprezentat 50,7%, iar cardioptaia ischemică nedureroasă 25,4%.

În cursul anului 1979 diagnosticul de cardiopatie ischemică a fost stabilit în spitalul nostru la 109 bolnavi. Din aceștia 44 au fost internați cu alte diagnostice. De asemenea, un număr de 44 pacienți internați cu diagnosticul de cardiopatie ischemică nu au fost confirmați în spital. În anul 1980 numărul bolnavilor cu această afecțiune (confirmată în spital) a fost de 219. Din acest număr 55 au fost pacienți internați cu alte diagnostice, iar 27 — care au avut diagnosticul de internare de cardiopatie ischemică — nu au fost confirmați.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru Joseph Reeves condiția esențială a unui tratament corect al bolnavilor cu *angor pectoris* constă în detectarea precoce și evaluarea cu acurateţe a extinderii bolii. În opinia sa factorii care trebuie luați în considerație s-ar rezuma astfel:

I. Prezența sau absența cardiopatiei ischemice (forma fixă sau dinamică —spasm—).

II. Extinderea și severitatea stenozei coronariene aterosclerotice:

A. Stabilirea unui indice de nocivitate (exprimat prin procentul de miocard ventricular în primejdie, ca un rezultat al combinării tuturor leziunilor).

B. Evaluarea riscurilor prezenței unui singur eveniment coronarian.

1. Afectarea trunchiului principal al coroanei stîngi.

2. Prezența unui „echivalent al afectării trunchiului principal al coroanei stîngi".

III. Starea funcțională a ventriculului sting.

IV. Starea electrofiziologică a inimii — predispoziția spre aritmie.

V. Capacitatea funcțională (aerobiotică) a cordului.

Riscurile unui diagnostic eronat al cardiopatiei ischemice s-ar concretiza prin următoarele:

I. Diagnostic fals-pozitiv. El aduce după sine:

A. O restricție, care nu e necesară, a vieții active.

B. Internări repetate în spital.

C. O expunere cronică la medicații riscante.

II. Diagnostic fals-negativ. Acesta poate să inducă:

A. Omiterea unei terapii necesare.

B. Moartea subită.

C. Infarctul miocardic.

III. Omiterea altor cauze ale ischemiei:

A. Hiperextensibilitatea valvulară mitrală.

B. Stenoza aortică.

C. Cardiomiopatia hipertrofică.

D. Spasmul coronarian.

Am semnalat și altă dată faptul că o oarecare scuză, în condițiile unui diagnostic eronat, o poate oferi cadrul nosologic încă imprecis conturat al acestei afecțiuni.

Pare, la prima vedere, cel puțin curios, ca de la descrierea inițială a anginei pectorale, de acum mai bine de 200 de ani, să nu dispunem de o clasificare menită să acopere toată realitatea cardiopatiei ischemice și, implicit, să ne satisfacă.

În definiția OMS cardiopatia ischemică este considerată ca „un ansamblu de tulburări cardiace acute sau cronice, consecutive unei reduceri sau opriri a aportului sanguin (la miocard), rezultînd dintr-un proces morbid interesînd arterele coronare".

Potrivit unei definiții mai noi (Societatea Internațională de Cardiologie și Federația de Cardiologie, împreună cu experți în standardizare și nomenclatură clinică ai OMS, 1979) boala este definită ca: „o suferință miocardică datorită unui dezechilibru între fluxul sanguin coronarian și nevoile miocardice provocată de modificări în circulația coronariană". Ea poate fi datorată unor cauze acute sau temporare și unor cauze cronice, la baza ei putînd fi constatate modificări funcționale sau boli organice.

Scanned with OKEN Scanner

Evident definiția exclude ischemia care apare ca o consecință a unor modificări hemodinamice necoronariene (cum ar fi de pildă stenoza aortică). În lumina acestei noi definiții termenul de „cardiopatie ischemică" ar fi identic cu cel de „cardiopatie coronariană".

Ar fi de făcut anumite rezerve la această constatare. „Boala coronariană" poate fi prezentă fără să se manifeste clinic subiectiv sau obiectiv prin semne de disfuncție cardiacă. Pentru Friedberg (257) ateroscleroza coronariană poate avea un stadiu preclinic, asimptomatic de 20—40 ani. Expresia clinică a unei ateroscleroze coronariene este legată de o noțiune coronarografică și anume de realizarea de către procesul aterosclleros, pe una sau mai multe artere coronariene, a unei stenoze semnificative. Există variații privind definirea acestui grad de stenozare, dar în general se apreciază ca semnificativă o stenoză de cel puțin 70—75%.

Silber și Katz (703) consideră pacienții asimptomatici cu o stenoză semnificativă ca avînd o „boală coronariană anatomică", dar nu o cardiopatie ischemică; pentru acest ultim termen rezervă situațiile în care există o tulburare în care funcția cardiacă este interesată ca rezultat al unei restricții a fluxului sanguin arterial coronarian. Termenul de „boală coronariană" — susțin acești autori — „va fi întrebuințat pentru a desemna leziunile majore ale acestor vase fără evidență de disfuncție cardiacă". Secvențial vorbind, procesul de ateroscleroză coronariană poate conduce, în cele din urmă, la constituirea unei „boli coronariene", o entitate morfologică, care eventual poate să devină clinic manifestă, numindu-se, în acest caz, cardiopatie ischemică.

Înainte de introducerea temenului de cardiopatie ischemică a existat acela de insuficiență coronariană (s-a vorbit de una „cronică" și de una „acută")

Prof. Bazil Theodorescu (753) obișnuia să simplifice cadrul nosologic și, axîndu-se pe primatul clinicii, considera că se poate vorbi de o influență coronariană frustă și de una manifestă (înglobînd în aceasta angina de piept și infarctul miocardic). El a individualizat, în plus, „iminența de infarct", entitate clinică remarcabil caracterizată și detaliată ulterior de elevii săi (A. Mihail, P. Popescu).

Insuficiența coronariană este în concepția școlii de cardiologie clujene (R. Vlaicu, C. Dudea —789—) o noțiune fiziopatologică și ea ar defini — potrivit concepției lui Rhein — „situațiile în care se produce o discordanță între necesitățile de irigare ale miocardului (nevoia de oxigen și substrat metabolic, ca și de „spălare" a deșeurilor rezultate din catabolismul țesutului cardiac) și posibilitățile circulației coronariene de a satisface aceste necesități".

Rezultă deci (Dudea — 205 —) că în cardiopatia ischemică:

— mecanismul patogenic este reprezentat de insuficiența coronariană;

— substratul lezional îl constituie ateroscleroza coronariană (în 90—95% din cazuri); factorii neaterosclerotici implicați (în foarte mică măsură) în producerea bolii sînt: coronaritele (reumatică, luetică, alergică etc.), stenoza (luetică) a ostiumului coronarian, embolia coronariană, compresiuni ale arterelor coronare etc. Există uneori și cauze „funcționale": prăbușiri tensionale importante, anemii severe, intoxicații care „blochează" hemoglobina și împiedică transportul de oxigen (oxid de carbon etc.), tahicardii excesive etc.

Să nu uităm rolul spasmului coronarian, evidențiat atît de pregnant în ultimii ani, spasm care poate să apară spontan sau să fie provocat (prin efort, prin teste farmacologice) și putînd fi demonstrat electrocardiografic și coronarografic.

Scanned with OKEN Scanner

Cum am anticipat deja diversele clasificări ale cardiopatiei ischemice nu satisfac și insatisfacția se poate ușor deduce și din faptul că sînt numeroase.

Pornind de la noțiunea de insuficiență coronariană C. Iliescu o clasifica, după criterii fiziopatologice și etiologice, în:

1. Insuficiență coronariană prin diminuarea debitului:
— ateroscleroză;
— obliterare: ostială (luetică), coronarite infecțioase, embolii coronariene;
— afecțiuni cardio-vasculare, prin scăderea perfuziei coronariene (colapsul, valvulopatii severe);
— tahicardii de înaltă frecvență;
— bradicardii;
— policitemii, leucoze.

2. Insuficiență coronariană prin diminuarea aportului gazos:
— marile anemii;
— intoxicația cu oxid de carbon;
— cardiopatii congenitale intens cianogene;
— hipertensiune pulmonară gravă;
— pneumopatii cu mare insuficiență respiratorie.

3. Insuficiența coronariană prin metabolism miocardic crescut (sindrom hiperkinetic-hipermetabolic);
— tireotoxicoza;
— crizele hipertensive;
— exercițiul fizic exagerat;
— fistulele arterio-venoase;
— *beri-beri*;
— boala Paget;
— fibrom uterin, sarcină, hiperpirexie;
— cardiopatii congenitale, în genere.

Este o încercare exhaustivă de a combina factorii etiologici cu criteriile fiziopatologice. Anumiți factori se întîlnesc în mai multe grupe și clasificare poate fi supusă unor critici diverse.

Menținînd noțiunea fiziopatologică de insuficiență coronariană, C. Dudea (205) face următoarea clasificare, ținînd cont în special de aspectele electrocardiografice:

1. Insuficiență coronariană acută transmurală localizată (sau focală). Este vorba de infarcte miocardice „minore", „atipice", „avortate" în care semnele de necroză nu se manifestă.

2. Insuficiență coronariană acută focală, localizată în unul din straturile peretelui miocardic (subepicardic, subendocardic, intramural).

3. Insuficiență coronariană acută difuză.

4. Insuficiență coronariană cronică difuză.

5. Insuficiență coronariană — cronică sau acută — care se manifestă însă prin semne electrocardiografice „indirecte", „nespecifice".

Căutînd o conciliere a diferitelor puncte de vedere (clinic, anatomopatologic etc.) experții OMS au fixat termenul de cardiopatie ischemică coronariană și au elaborat, în anul 1962, o clasificare a acestei afecțiuni, acceptată și de Societatea de Cardiologie din țara noastră (Poiana Brașov, 1963). În funcție de această clasificare se poate vorbi de:

Scanned with OKEN Scanner

I. **Cardiopatie coronariană ischemică dureroasă:**

— Angina pectorală la efort.

— Tipurile coronariene intermediare (sindromul intermediar).

— Infarctul miocardic.

II. **Cardiopatia coronariană ischemică nedureroasă:**

— Forme clinice asimptomatice (numai cu semne electrocardiografice de cardiopatie ischemică).

— Manifestări nespecifice datorate leziunilor miocardice de origine ischemică coronariană:

a) moartea subită;

b) tulburările de ritm și de conducere;

c) insuficiența cardiacă.

Evident și această clasificare și-a dovedit limitele și insuficiențele ei. Discuții multiple s-au axat asupra sindromului intermediar, a cărui denumire a fost schimbată succesiv. Foarte criticată a fost forma nedureroasă. O obiecțiune reală și importantă fac R. Vlaicu și C. Dudea (789) care consideră că manifestările nedureroase ale cardiopatiei ischemice sînt „necaracteristice" pentru o boală a coronarelor. Așa de pildă insuficiența cardiacă, tulburările de ritm și modificările electrocardiografice, asociate cu „mărirea inimii" (frecvent întîlnită) constituie manifestări majore ale unui „sindrom miocardic". Pentru acest motiv se poate spune că manifestările nedureroase ale cardiopatiei ischemice realizează de fapt o „miocardopatie ischemică". De asemenea autorii semnalează și faptul că moartea subită poate să apară nu numai în formele nedureroase.

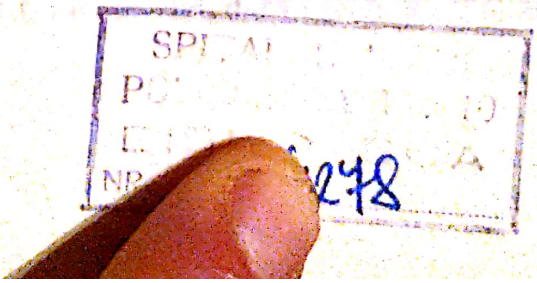
Entitățile circumscrise în aria cardiopatiei ischemice nu au o etiologie univocă. Modificările electrocardiografice se pot dovedi adesea nespecifice, ele dispărînd după o probă cu Inderal, o probă de efort, o probă cu clorură de potasiu etc. (așa cum arătăm în alt capitol al acestei cărți). Blocurile atrioventriculare sau cele de ramură nu sînt întotdeauna expresia unei ischemii miocardice. Sînt cunoscute procesele sclerodegenerative miocardice (boala Lev, boala Lenègre) care conduc adesea la blocuri de ramură cu prognostic mult mai benign.

Practica medicală semnalează de pildă tineri cu extrasistole ventriculare frecvente, care se răresc sau dispar la efort, iar aspectul coronarografic e normal.

B. Logue și W. Hurst au elaborat o clasificare, pe care M. Anton și P. Popescu (512) au amintit-o la consfătuirea de la Tîrgu Mureș (1980) privind infarctul miocardic:

1. Angina de piept stabilă.
2. Sindroamele de preinfarct, care ar cuprinde:
   — etapa inițială, de instalare, a anginei de piept;
   — angina de piept progresivă;
   — angina de decubit;
   — sindromul intermediar.
3. Infarctul miocardic.

Elemente ale acestei clasificări se regăsesc în noua clasificare (din 1979) a cardiopatiei ischemice, elaborată de Societatea Internațională și Federația de Cardiologie împreună cu OMS în care se integrează o serie de categorii după cum urmează (54):



Scanned with OKEN Scanner

1. Stopul cardiac primar.

Acesta este definit ca „un eveniment clinic subit, probabil datorit unei instabilităţi electrice a inimii, în care lipsesc elemente care să permită alt diagnostic".

Dacă resuscitarea nu a fost aplicată sau dacă resuscitarea este aplicată fără succes, stopul cardiac primar poate fi considerat ca o moarte subită („sudden death").

În aceste cazuri poate să fie sau să nu fie prezentă o cardiopatie ischemică în antecedente.

2. Angor pectoris.

2.1. Angina de efort

— Se caracterizează prin: episoade tranzitorii de dureri precordiale, precipitate de efort sau alte situaţii, care conduc la o nevoie crescută de oxigen miocardic. Durerea dispare, de regulă, rapid la repaus sau după aplicarea sublinguală de nitroglicerină.

Ea poate fi împărţită în 3 categorii:

2.1.1. Angina de efort *de novo*: angina care are un interval de cel mult o lună de la debut.

2.1.2. Angina de efort stabilă: angina cu un interval de minimum o lună.

2.1.3. Angina de efort agravată: angina care se caracterizează printr-o agravare rapidă privind: frecvenţa, severitatea sau durata durerii precordiale, provocată de acelaşi efort.

2.2. Angina spontană

— Se traduce prin: episoade de durere precordială, care apar fără aparentă relaţie cu nevoia crescută de oxigen a miocardului. Durerea tinde a fi: mai prelungită, mai severă, cedînd mai puţin repede la nitroglicerină decît cea din angina de efort.

— Nu există modificări enzimologice, iar la examenul electrocardiografic se pot decela subdenivelări trecătoare ale ST sau modificări ale undei T.

— Este de remarcat faptul că această formă de angină poate să apară singură sau împreună cu angina de efort.

— Durata, frecvenţa şi intensitatea durerii pot fi diferite. Uneori episoadele de durere toracică pot fi prelungite simulînd un infarct miocardic acut, dar lipsesc modificările electrocardiografice şi enzimatice caracteristice.

— Anumite cazuri de angină spontană pot prezenta în timpul crizelor supradenivelări ST tranzitorii. Este vorba de „varianta" de angor pectoris (termen preferat celui de angină Prinzmetal, deoarece această formă de angor a fost cunoscută înainte de descrierea ei, în 1959, de către Prinzmetal). Comisia semnalează faptul că acest termen nu trebuie aplicat cînd o astfel de electrocardiogramă este înregistrată în faza acută a infarctului miocardic.

— Angina de efort *de novo*, angina de efort agravată şi angina spontană sînt frecvent cunoscute sub termenul de „angină instabilă", dar Comitetul preferă să folosească aceşti termeni specifici.

3. Infarctul miocardic

3.1. Infarctul miocardic acut.

Diagnosticul se bazează pe:

Scanned with OKEN Scanner

A. Istoric

Este *tipic* dacă durerea precordială este severă și prelungită. Uneori însă istoricul este atipic și durerea poate fi ușoară sau chiar să lipsească, sau să predomine alte simptome.

B. Examenul electrocardiografic

Se pot înregistra:

a) modificări neechivoce

— Apariția undelor Q sau QS.

— Evoluția unui curent de leziune permanent sau mai mult de o zi.

b) modificări echivoce

— Prezența unui curent de leziune staționar.

— Inversarea simetrică a undei T.

— Prezența unei unde Q patologice într-o singură înregistrare electrocardiografică.

— Existența unor tulburări de conducere.

C. Examenul enzimelor serice

a) Modificare neechivocă

— Modificare serială sau creștere inițială și scădere ulterioară a nivelului seric al enzimei.

— Modificarea trebuie să fie complet corelată cu enzima respectivă și cu timpul scurs între debutul simptomelor și prelevarea eșantionului sanguin.

— Creșterea izoenzimelor cardiospecifice este considerată, de asemenea, ca modificare neechivocă.

b) Modificare echivocă

— O asemenea modificare poate fi luată în considerație cînd creșterea inițială nu este acompaniată de o scădere consecutivă și nu se obține curba activității enzimatice.

D. Clasificarea infarctului miocardic acut

3.1.1. Infarct miocardic acut sigur

Caracteristici:

— Modificări electrocardiografice neechivoce și/sau modificări enzimatice neechivoce.

— Istoric tipic sau atipic.

3.1.2. Infarct miocardic acut posibil.

— Modificările electrocardiografice seriale echivoce persistă mai mult de 24 ore cu sau fără modificări enzimatice echivoce.

— Istoric tipic sau atipic.

În timpul perioadei de recuperare a infarctului miocardic acut anumiți pacienți pot să acuze dureri toracice, citeodată asociate cu modificări electro-

Scanned with OKEN Scanner

cardiografice, dar fără modificări enzimatice noi. În aceste cazuri se poate diagnostica:

— Un sindrom postinfarct (Dressler).

— O angină spontană.

— O recurență sau o posibilă extindere a infarctului miocardic acut.

3.2. Infarctul miocardic vechi.

— Diagnosticul se face pe baza modificărilor electrocardiografice neechivoce, în absența unui istoric sau a semnelor enzimatice de infarct miocardic acut.

— Dacă nu există modificări electrocardiografice reziduale, diagnosticul poate să se bazeze pe înregistrări electrocardiografice tipice, mai precoce sau pe prezența unor modificări enzimatice neechivoce anterioare.

4. Insuficiența cardiacă în cardiopatia ischemică.

— Poate să apară: a) ca o complicație a unui infarct miocardic acut în antecedente; b) ca urmare a unor episoade anginoase sau a unor aritmii.

— Pacienții cu insuficiență cardiacă pot avea diagnosticul prezumtiv de cardiopatie ischemică, în absența semnelor clinice sau electrocardiografice ale unei cardiopatii ischemice anterioare, dacă au fost eliminate alte cauze.

5. Aritmii

Pot constitui singurul simptom al cardiopatiei ischemice. Diagnosticul este prezumtiv și poate fi sigur numai prin coronarografie.

Autorii acestei clasificări nu includ termenii de „preinfarction angina" și „sindrom coronarian intermediar" deoarece, în opinia lor, în aceste cazuri diagnosticul este retrospectiv și se verifică numai la o minoritate de bolnavi; dealtfel esența acestor termeni e cuprinsă în una din categoriile de angină descrise anterior.

Această nouă clasificare a fost adoptată de Societatea de Cardiologie din țara noastră (Tîrgu Mureș, 1980).

Sigur și acestei clasificări i se pot aduce critici. Noi considerăm, de pildă că iminența de infarct este o noțiune care acoperă o realitate clinică bine definită și nu ne putem dispensa de ea. Angina Prinzmetal, în opinia noastră, poate să fie mai bine definită prin anumiți termeni care corespund anumitor forme clinice. Se știe, de pildă, că există un angor Prinzmetal *de novo*, un angor secundar (care debutează ca o angină clasică și apoi se transformă într-o „variantă" de angor) și o formă postinfarct miocardic.

Deși majoritatea autorilor au criticat cardiopatia ischemică nedureroasă, termen care nu mai apare în această clasificare, noi considerăm, pe baza propriei experiențe, că există bolnavi cu modificări electrocardiografice tipice (care se mențin sau se accentuează la probele de încărcare coronariană) și cu stenoze semnificative (la examenul coronarografic) dar lipsiți de durere precordială. Nu putem să nu îi etichetăm pe acești bolnavi ca purtători ai unei cardiopatii ischemice nedureroase. Dealtfel, pornind tot de la inexistența durerii semnalăm și infarctele miocardice nedureroase, care sînt constatări destul de frecvente în practica medicală.

Amintim de faptul că foarte multe discuții s-au purtat în jurul sindromului intermediar, din penultima clasificare OMS. În opinia lui V.V. Mihăilescu (514) această noțiune de sindrom intermediar reflectă situații neunitare și — unele din ele — cu posibilități evolutive grave. Dealtfel diverșii termeni utilizați pentru această entitate intermediară între angor și infarct reflectă o nomenclatură „exuberantă", care pune în evidență numai anumite aspecte

Scanned with OKEN Scanner

(„insuficiență coronariană acută", „*status anginosus*", „preinfarct", angina Prinzmetal, „iminența de infarct", „angina instabilă" etc.).

Nimeni nu poate însă să treacă cu vederea că sub toți acești termeni se ascund fenomene dureroase coronariene, atipice, cu o cauză aparent absentă și cu posibilități evolutive. Riscul unui infarct trebuie avut mereu în minte în fața unui *angor de novo*, în fața unei evoluții progresive a accesului anginos, sau în circumstanțe în care acesta apare spontan (fără să existe un motiv aparent care să determine discordanța dintre necesitate și aport). Rezultă deci că autorul se atașează ultimei clasificări OMS, care definește angina instabilă prin cei 3 termeni: *angor de novo*, angor agravat și angor spontan.

Spectrul heterogen al anginei instabile a fost semnalat și de Armstrong și colab. (16) care introduc alături de datele clinice și electrocardiografice și pe cele enzimatice (dozarea creatinfosfokinazei —CPK —) care ar oferi indicații de ordin prognostic. Pe baza acestor criterii s-ar putea încadra bolnavii de angină instabilă în 4 categorii: 1) fără modificări ECG sau creșteri CPK; 2) fără modificări ECG, dar cu CPK crescută; 3) cu modificări ECG, dar fără creșteri CPK; 4) modificări ECG și creșteri CPK.

Rezerve se pot face și față de această clasificare a anginei instabile, pentru că majoritatea autorilor nu găsesc creșteri ale enzimelor, aceste creșteri semnînd existența unui infarct miocardic. Dealtfel M. Constantineanu, M. Steinbach și S. Theodorini (143) discutînd despre unele „ezitări, contradicții și dificultăți în definirea și diagnosticul cardiopatiei ischemice" semnalează și lipsa unui consens în privința limitei dintre normal și patologic în ceea ce privește titrul seric al enzimelor (nu se știe exact la ce titru enzimatic ne găsim în fața unui infarct miocardic acut).

Este interesant de semnalat că angorul instabil poate să se manifeste electrocardiografic (supradenivelări sau subdenivelări ST), dar nu clinic, lucru dovedit prin folosirea metodei Holter (în experiența lui Salerno — 768 —, din 1 844 episoade ischemice, 1 399 au fost fără durere). La 10 bolnavi din 51 Salerno a descoperit la coronarografie un aspect normal, la 15 s-a demonstrat un spasm coronarian; testul cu ergonovină a demonstrat spasmul la 29 din 30 pacienți.

Noi susținem dreptul la autonomie al anginei Prinzmetal, deși unii o consideră ca o formă de agină spontană. La o concluzie similară a ajuns și F. Cherrier (768) care la Congresul european de Cardiologie (Paris, 1980) a prezentat aspectul coronarografic la 120 pacienți cu angină de tip Prinzmetal.

În încercarea de a găsi un suport biochimic anginei instabile Rothman (768) a găsit modificări metabolice la 1/3 din anginoșii studiați. Din acest punct de vedere bolnavii au fost împărțiți în două grupe: 1) bolnavi cu modificări anormale ale metabolismului lactatului la *pacing* atrial (diferența arterio-venoasă a lactatului mai mare de 0,8 mg/100 ml) și cu testul la ergonovină pozitiv; 2) bolnavi la care diferența arterio-venoasă a lactatului a fost mai mică de 0,8 mg/100 ml și testul la ergonovină negativ. Se poate deci vorbi de o modificare metabolică la bolnavi cu spasm coronarian și cu coronare normale.

Se pare că angina instabilă s-ar caracteriza și prin 3 principale grupuri de anomalii plachetare (Hourdille, 768): 1) creșterea numărului de granule plachetare; 2) prezența plăcuțelor hipergranulate; 3) reducerea serotoninei plachetare și a ADP plachetar.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul patogenic precis al angorului de repaus este încă puțin lămurit. O monitorizare electrocardiografică și hemodinamică (prin introducerea unui cateter Swan-Ganz) a fost realizată (Figueros și colab. — 244 —) la astfel de bolnavi, timp de 11—43 ore. Concluziile generale desprinse din acest studiu converg spre existența unei insuficiențe ventriculare stîngi, asociată cu manifestări electrocardiografice ischemice, dar fără alterații semnificative ale determinanților majori ai consumului miocardic de oxigen la debutul episodului ischemic.

Revenind la iminența de infarct noi considerăm că ea este o realitate. Faptul că nu toate cazurile evoluează spre infarct nu constituie un argument împotriva existenței acestei entități pentru că e bine știut că un tratament adecvat, într-o C.C.U., poate fi eficace în decurs de 48 ore. Se are în vedere azi, în cazurile rebele la tratament, posibilitatea unei revascularizări chirurgicale a miocardului, executată ca un act de urgență.

Ne permitem să reamintim cele 4 tipuri de iminență de infarct izolate de P. Popescu (512, 513):

1) tipul I. Este vorba de anginoși cunoscuți la care accesele devin mai intense, mai de durată și nitroglicerina este ineficace. Frecvența acestui tip ar fi de 58—70% și evoluția spre infarct miocardic s-ar semnala în 10—38% din cazuri;

2) tipul II. În acest tip accesele anginoase sînt de la început de o mare intensitate. Frecvența este la acest tip de 10—14%, iar evoluția spre infarct miocardic s-ar consemna la 1/5 din bolnavi;

3) tipul III. Cuprinde anginoși cunoscuți, care fac tulburări de ritm, mai ales la efort, sub forma unor aritmii extrasistolice ventriculare, greu accesibile la tratament. Frecvența este 5%, iar evoluția spre infarct miocardic s-a demonstrat la 1/2 din cazuri;

4) tipul IV. Se referă la primul acces de angor. Frecvența ar fi de 20—25% și evoluția spre infarct miocardic s-ar remarca la 1/2 din pacienți. Această frecvență ar fi scăzut odată cu introducerea în arsenalul terapeutic de noi medicamente (beta-blocante, nitrați cu acțiune prelungită, antagoniști de calciu etc.).

Școala de cardiologie de la spitalul „Colțea" a izolat, în cadrul acestui tip, două subgrupe:

a) bolnavi la care debutul este manifestat printr-un acces clasic de angină iar repetarea acceselor se înregistrează în special la cei ce evoluează (1/3 din cazuri) spre infarct miocardic. Această subgrupă ar cuprinde 70% din bolnavii tipului IV;

b) bolnavi la care accesul a fost de la început intens și prelungit, iar evoluția spre infarct miocardic s-a semnalat la 1/2 din pacienți.

În opinia acestei școli, unele cazuri de angină Prinzmetal s-ar încadra în iminența de infarct.

Datele acumulate în ultimii ani prin diversificarea metodelor de explorare prin studiile prospective extrem de numeroase ne-au apropiat de o mai exactă conturare a cadrului nosologic al cardiopatiei ischemice, concomitent cu reala satisfacție de a constata că la această conturare contribuția cardiologiei românești nu poate fi nesocotită.

Pentru stabilirea unui consens este necesar ca în practica medicală cotidiană să folosim clasificarea cardiopatiei ischemice din 1979, care (așa cum am amintit deja) a fost adoptată și de Societatea de Cardiologie din țara noastră.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul II

DISCUȚII ȘI CONTROVERSE ÎN JURUL FACTORILOR ETIOPATOGENICI

A. PONDEREA FACTORILOR GENETICI

Implicarea unor factori genetici în etiopatogenia cardiopatiei ischemice pornește de la o observație de o banalitate curentă (aparținînd adesea unor persoane laice), și anume frecvența cu care se înregistrează această boală în anumite familii. Nu rar în practica medicală anumiți pacienți se simt torturați de antecedentele eredo-colaterale, în care se recunoaște existența unei cardiopatii ischemice, cel mai frecvent cu sfîrșit letal.

La rudele de gradul I riscul unei cardiopatii ischemice ar fi maxim (788). Frecvența crescută, în unele familii, a anginei de piept, a infarctului miocardic și a morții subite sugerează participarea unor factori genetici la persoane în general picnice, cu hipercorticism și hiperandroidie (Mihail Anton — 511).

Într-o fratrie de coronarieni riscul afecțiunii ar fi de 4 ori superior față de o fratrie indemnă de suferințe coronariene (A. Karassi — 376 —).

Evident, o unanimitate de păreri nu există în privința prevalenței cardiopatiei ischemice în ascendența bolnavilor coronarieni. Într-o statistică a lui Beaumont și Lenègre (citată de 376) proporția cardiopatiei ischemice la părinții bolnavilor coronarieni ar fi de 29%, iar la martori de 19%, diferența fiind modest semnificativă. Într-o altă statistică a lui Jouve (citat tot de 376) această proporție ar fi de 62% și respectiv 34%.

În statistica românească a lui Orha se apreciază probabilitatea de apariție a aterosclerozei coronariene la subiecții care au ambii părinți bolnavi ca fiind de 11% la 45 de ani și 20% la 55 de ani; proporțiile diferă față de subiecții la care se remarcă un singur părinte bolnav (4% și respectiv 14%). Posibilitatea îmbolnăvirii de cardiopatie ischemică este, potrivit acelorași statistici, de două ori mai mare dacă părintele coronaropat este o femeie.

Este tentant de relevat pentru reliefarea aportului factorului genetic, prevalența cardiopatiei ischemice la gemeni. Dacă pentru o pereche de gemene homozigote coronaropate supuse la influența similară a unor factori de risc este greu de precizat influența factorilor ereditari și a celor cîștigați (73) aceeași incertitudine se degajă și din studiile prospective publicate. Feinleib (citat de 73) a urmărit 250 perechi de monozigoți și 265 perechi de hete-

rozigoți și a ajuns la concluzia că ereditatea poate fi incriminată în existența unor factori de risc cum ar fi hipertensiunea, diabetul, hipertrigliceridemia și obezitatea, în timp ce influența factorilor cîștigați ar explica dislipidemia (lipoproteinele cu densitate mare și mică, colesterolul). Roseman consideră că implicația ereditară poate fi dovedită și de prezența unui „tip A de comportament". Pentru Liljefors (citat de 73) studiul a 100 perechi de gemeni masculini neagă hipertensiunii, colesterolului și fumatului de țigarete orice legătură cu ereditatea. Se pare (180) că studiul factorilor de risc cunoscuți actualmente nu permite să se exploreze integral ereditatea.

De fapt metoda investigării agregării familiale pentru aprecierea factorului genetic în această boală în care intervin și factori ereditari și factori de mediu este „nesigură și neconcludentă" (L. Kleinerman — 389 —). Se apreciază (389) că dacă se constată îmbolnăvirea sau moartea la rude apropiate, dar la o vîrstă mai avansată, este puțin probabil că aceste antecedente familiale să aibă o importanță deosebită predictivă. Antecedentele familiale precoce, în prezența factorilor de risc, dublează riscul afecțiunii (în opinia aceluiași autor — 389 —).

Suportul ereditar al coronaropatiei s-ar realiza pe linia unor tulburări metabolice (cu coeficient genetic), a hipertensiunii arteriale esențiale (cu caracter net familial) sau a unor anomalii vasculare coronariene.

Se acreditează ideea că în cardiopatia ischemică se poate vorbi de o moștenire poligenetică și de un determinism multifactorial în producerea bolii (Boeriu, citat de 788).

Participarea factorului genetic în inducerea cardiopatiei ischemice s-a dedus și dintr-un factor de observație, adesea neglijat în practica medicală curentă. Frank a semnalat, încă din 1953, prezența, cu o frecvență crescută, la coronarieni, a unui pliu pe lobul urechii. Guțiu și Aristodimon (304) au căutat acest pliu pe un număr de 82 bolnavi neselecționați și l-au constatat prezent la 48,7%. Se pare că acest pliu crește ca incidență începînd cu deceniul al patrulea de vîrstă. În cardiopatia ischemică cronică existența lui s-a semnalat la 70% din pacienți. S-a făcut și o corelație a acestui pliu cu incidența unor factori de risc semnalîndu-se: prezența obiceiului de a fuma la 37,5% din cei cu pliu (față de 19% la cei fără pliu), prezența hipertensiunii arteriale (35% la cei cu pliu, 21,4% la cei fără pliu). Se pare că și valorile colesterolemiei ar fi mai mari la cei cu acest „stigmat" anatomic.

Am urmărit și noi (563) proporția existenței pliului pe lobul urechii într-un studiu longitudinal pe 100 cazuri de infarct miocardic internate în spitalul M.I. „Dr.V. Babeș". Pe lotul global de pacienți pliul a fost prezent: bilateral la 50% din bolnavi și unilateral la 20%. La bărbați s-a remarcat pliul la 51,16% bilateral și 22,7% unilateral, iar la femei a fost prezent exclusiv bilateral la 41,6%. La pacienții cu infarct pînă la 45 de ani (infarct la tineri potrivit opiniei majorității autorilor), prezența bilaterală a pliului s-a remarcat la 50%, iar unilaterală la 23%. La acest lot, în cazul bărbaților, pliul a fost decelat la 52% bilateral și la 24% unilateral, iar nici una din femei nu a avut pliul (bilateral sau unilateral). Rezultă că incidența acestui „semn genetic" nu prezintă diferențe semnificative legate de vîrstă, dar proporția prezenței lui e mai mică la femei.

Creditul care se poate acorda constatării acestui semn are un suport substanțial în corelarea lui cu datele examenului coronarografic. Sternlieb și colab. (729) au semnalat o stenoză coronariană semnificativă la 120

Scanned with OKEN Scanner

din 133 pacienţi cu şanţul prezent, în timp ce 10 din 11 pacienţi fără această modificare anatomică aveau o coronarografie perfect normală.

Repartiţia grupelor sanguine la purtătorii unei cardiopatii ischemice a incitat la deducţii privind intervenţia factorilor genetici în etiopatogenia acestei afecţiuni. Este bine cunoscut studiul lui Galeazzi şi Gualandri (270) pe 4 503 cazuri de cardiopatie ischemică faţă de un grup de control de 253 307 subiecţi normali, studiu care a semnalat o asociaţie înalt semnificativă cu grupa A şi negativă cu grupa 0.

În infarctul miocardic, Vintilă şi colab. (783) au decelat o incidenţă crescută a grupei A II în special cu status salivar nesecretor. Grupele sanguine care conţin antigenul B (B III şi AB IV) au o incidenţă mai scăzută. Nici un bolnav cu infarct miocardic nu a aparţinut grupelor cu antigen B, dacă în acelaşi timp erau nesecretori din punctul de vedere al statusului secretor salivar. Potrivit celor semnalate de aceşti autori sînt ţări (de exemplu, Vietnamul) în care frecvenţa cardiopatiei ischemice este scăzută, dar populaţia are un procentaj scăzut al grupei A şi crescut al grupelor B.

Pentru alţi autori (630) repartiţia grupelor sanguine în infarctul miocardic depinde şi de sex: predomină grupa A la bărbaţi, pe cînd la femei sînt mai frecvente grupele 0 şi AB.

Incidenţa grupelor sanguine la 95 de bolnavi cu infarct miocardic urmăriţi de noi (563) poate fi sistematizată în cele ce urmează:

Bărbaţi	*Femei*	*Total*
A =34 (40,09%)	0 = 5 (41,6%)	A =36 (37,89%)
0 =21 (25,3%)	AB = 3 (25%)	0 =26 (27,35%)
B =15 (18,0%)	A = 2 (16,6%)	B =17 (17,89%)
AB =13 (15,6%)	B = 2 (16,6%)	AB =16 (16,84%)
83	12	95

Pe lotul de bolnavi tineri cu infarct proporţia grupelor sanguine se repartizează astfel: A=52%, 0=32%, B=12%, AB=4%. Constatările noastre se suprapun celor amintite anterior, remarcîndu-se frecvenţa sporită a grupei A şi scăzută a grupelor B şi AB.

Pentru intervenţia factorilor genetici ar vorbi şi frecvenţa statistic semnificativ mai mare a antigenului de histocompatibilitate HLA-BW 38 la bolnavii cu cardiopatie ischemică faţă de grupul de control (Stone şi colab. — 732 —). Nu se ştie dacă acest antigen acţionează ca *marker* pentru răspunsul imun al genelor sau ca *marker* al altor factori genetici.

S-a căutat să se stabilească o corelaţie între frecvenţa deceselor la coronarieni şi longevitatea ascendenţilor, concluzionîndu-se (312) că decesele prin coronaropatie (inclusiv cele prin hipertensiune arterială şi ictus) au fost mai frecvente la pacienţii ai căror părinţi şi bunici aveau o durată de viaţă mai redusă. Interesant este şi faptul că somnul prelungit (10 ore pe noapte) este întovărăşit mai frecvent de decesul prin coronaropatie sau ictus decît cel normal (6—7 ore).

Studiul aterogenezei pe arterele coronare poate oferi sugestii privind intervenţia factorilor genetici în explicarea apariţiei cardiopatiei ischemice. Atît Brest (citat de 389) cît şi Neufeld (541) şi Vlodaver (794) consideră că

din 133 pacienți cu șanțul prezent, în timp ce 10 din 11 pacienți fără această modificare anatomică aveau o coronarografie perfect normală.

Repartiția grupelor sanguine la purtătorii unei cardiopatii ischemice a incitat la deducții privind intervenția factorilor genetici în etiopatogenia acestei afecțiuni. Este bine cunoscut studiul lui Galeazzi și Gualandri (270) pe 4 503 cazuri de cardiopatie ischemică față de un grup de control de 253 307 subiecți normali, studiu care a semnalat o asociație înalt semnificativă cu grupa A și negativă cu grupa 0.

În infarctul miocardic, Vintilă și colab. (783) au decelat o incidență crescută a grupei A II în special cu status salivar nesecretor. Grupele sanguine care conțin antigenul B (B III și AB IV) au o incidență mai scăzută. Nici un bolnav cu infarct miocardic nu a aparținut grupelor cu antigen B, dacă în același timp erau nesecretori din punctul de vedere al statusului secretor salivar. Potrivit celor semnalate de acești autori sînt țări (de exemplu, Vietnamul) în care frecvența cardiopatiei ischemice este scăzută, dar populația are un procentaj scăzut al grupei A și crescut al grupelor B.

Pentru alți autori (630) repartiția grupelor sanguine în infarctul miocardic depinde și de sex: predomină grupa A la bărbați, pe cînd la femei sînt mai frecvente grupele 0 și AB.

Incidența grupelor sanguine la 95 de bolnavi cu infarct miocardic urmăriți de noi (563) poate fi sistematizată în cele ce urmează:

Bărbați	*Femei*	*Total*
A =34 (40,09%)	0 = 5 (41,6%)	A =36 (37,89%)
0 =21 (25,3%)	AB = 3 (25%)	0 =26 (27,35%)
B =15 (18,0%)	A = 2 (16,6%)	B =17 (17,89%)
AB =13 (15,6%)	B = 2 (16,6%)	AB =16 (16,84%)
83	12	95

Pe lotul de bolnavi tineri cu infarct proporția grupelor sanguine se repartizează astfel: A=52%, 0=32%, B=12%, AB=4%. Constatările noastre se suprapun celor amintite anterior, remarcîndu-se frecvența sporită a grupei A și scăzută a grupelor B și AB.

Pentru intervenția factorilor genetici ar vorbi și frecvența statistic semnificativ mai mare a antigenului de histocompatibilitate HLA-BW 38 la bolnavii cu cardiopatie ischemică față de grupul de control (Stone și colab. — 732 —). Nu se știe dacă acest antigen acționează ca *marker* pentru răspunsul imun al genelor sau ca *marker* al altor factori genetici.

S-a căutat să se stabilească o corelație între frecvența deceselor la coronarieni și longevitatea ascendenților, concluzionîndu-se (312) că decesele prin coronaropatie (inclusiv cele prin hipertensiune arterială și ictus) au fost mai frecvente la pacienții ai căror părinți și bunici aveau o durată de viață mai redusă. Interesant este și faptul că somnul prelungit (10 ore pe noapte) este întovărășit mai frecvent de decesul prin coronaropatie sau ictus decît cel normal (6—7 ore).

Studiul aterogenezei pe arterele coronare poate oferi sugestii privind intervenția factorilor genetici în explicarea apariției cardiopatiei ischemice. Atît Brest (citat de 389) cît și Neufeld (541) și Vlodaver (794) consideră că

Scanned with OKEN Scanner

se pot desprinde 3 perioade în istoria naturală a acestei afecțiuni: 1) perioada de incubație (debutează în epoca fetală și continuă în prima copilărie); 2) perioada de latență (sau de interval liniștit sau asimptomatică); 3) perioada simptomatică (sau clinică) care începe odată cu instalarea semnelor clinice de atingere coronariană. Potrivit observațiilor lui Osborn (citat de 389) existența unor coronare perfect normale la vîrsta de 5 ani se semnalează numai la 1/3 din copii.

În perioada a doua s-ar cuprinde o serie de alterații coronariene aterosclerotice care au fost decelate la recruții germani decedați în primul război mondial. Astfel de leziuni au fost semnalate într-o proporție de 77,3% de către Enos la soldații americani decedați în războiul din Coreea.

Frecvența sporită a aterosclerozei coronariene la grupul etnic Ashkenazim din Israel (față de grupul iemenit și beduin) se explică prin unele particularități histopatologice (privind modificări ale membranei elastice interne — fragmentare precoce, dedublare și reduplicare —, proliferarea subendotelială a fibroblaștilor — netă la grupul Ashkenazim — și dezvoltarea stratului musculoelastic — excesivă de asemenea la același grup —) puse în evidență de Neufeld și Vlodaver pe 211 prelevări necroptice de la fetuși și copii (pînă la 10 ani) decedați în urma unor accidente sau boli infecțioase. Bogăția intimei în colagen (caracteristică grupului Ashkenazim) explică posibilitatea depunerii sporite de colesterol, dată fiind afinitatea acestei substanțe aterogene pentru colagen.

Pentru afirmarea intervenției factorului genetic în geneza cardiopatiei ischemice, în cazurile în care examenele coronarografice sau observațiile post-mortem nu evidențiază plăci ateromatoase obstructive și mai ales complicarea acestor plăci cu tromboze, extrem de interesantă ni se pare observația autorilor români (C. Velican și D. Velican — 776 bis —).

Ei au demonstrat prezența unei coloane musculare hiperplazice cu dispoziție de tip sfincterian la nivelul unor zone de emergență a patului arterial coronarian, Studiul s-a făcut pe 545 de cazuri decedate; din acestea 65 (11%) au sucombat prin cardiopatie ischemică și 480 (89%) au decedat din cauza unor accidente și boli în care afectarea cardiovasculară nu a fost majoră. Examene minuțioase au vizat zonele de emergență ale primei diagonale, primei septale, marginalei stîngi, arterei conului, marginalei drepte, descendentei posterioare și a ramurilor arterei coronare drepte ce irigă nodul sinoatrial și nodul atrioventricular. Microarhitectura cu aspect ocluziv, incluzînd cu foarte mare probabilitate și un dispozitiv sfincterian, s-a semnalat la 116 persoane. Preponderența acestui aspect anatomic particular s-a remarcat în zonele de emergență ale ramurilor prima diagonală și prima septală din artera descendentă anterioară, fără să se constate procese de ateroscleroză semnificativă. Improtantă este constatarea că frecvența acestei microarhitecturi particulare a fost de trei ori mai mare la pacienții decedați în urma unui infarct miocardic sau ca moarte cardiacă subită, față de subiecții care au decedat prin accidente sau boli fără afectare majoră a aparatului cardiovascular.

Nu se știe măsura în care factorii de mediu contribuie la unele modificări morfologice precoce, dar trebuie să ținem cont de ele dacă luăm în considerare cercetările lui Groom (citat de 541) care a evidențiat o îngroșare mai marcată a intimei în coronarele negrilor nord-americani față de negrii haitieni, de același sex și de aceeași vîrstă (sub 10 ani). Observația este

Scanned with OKEN Scanner

în concordanță cu frecvența sporită a aterosclerozei coronariene la negrii nord-americani, față de cei haitieni.

Intervenția factorilor genetici în etiopatogenia cardiopatiei ischemice, impactul lor cu factorii de mediu, modul și proporția în care se influențează pretează încă la discuții și relevă o serie de necunoscute. Credem că e cazul să reamintim ceea ce am mai menționat (559) și anume afirmația lui Karassi potrivit căreia familiile împart nu numai genele, ci și alți factori (obiceiurile alimentare, obiceiul de a fuma etc.).

Această succintă enumerare a factorilor genetici corelați cu cardiopatia ischemică atestă în mod indubitabil contribuția lor, demonstrată prin diferențele semnificative față de subiecții normali. Procesul de elaborare a diagnosticului, dificil și sinuos, implică o evaluare adecvată a tuturor factorilor cu coeficient etiopatogenic și corelarea lor cu metodele obiective tot mai numeroase și tot mai sofisticate, pe care progresele înregistrate în acest domeniu ni le oferă din abundență. Valoarea punerii în evidență a unor factori care pot compune conținutul noțiunii de „determinism genetic" devine deosebit de utilă mai ales în acele circumstanțe în care simptomatologia clinică a coronaropatiei este necaracteristică sau inexpresivă.

B. ROLUL VÎRSTEI

Un prim factor care trebuie luat în seamă în stabilirea diagnosticului de cardiopatie ischemică este, fără îndoială, *vîrsta*. Există încetățenită, în practica medicală, tendința de a privi cu suficientă circumspecție existența unei simptomatologii clinice putînd să exprime o cardiopatie ischemică la persoane tinere. Diagnosticul este adesea stabilit pe baza unui traseu electrocardiografic de repaus, care poate evoca o ischemie miocardică, dar care se dovedește adesea a fi expresia unor tulburări zise „nespecifice". în special la femeile tinere și mai ales dacă acestea nu folosesc contraceptivele orale.

Ar fi evident greșit să respingem diagnosticul de coronaropatie pornind numai de la vîrsta tînără a bolnavilor. Dar ce se consideră vîrstă tînără în această frecventă și dificilă afecțiune? În opinia majorității autorilor se consideră 45 de ani limita superioară a vîrstei la care survine infractul miocardic la tineri.

Ateroscleroza coronariană (căreia la Congresul european de cardiologie de la Paris, 1980, i s-a acordat mai puțină importanță decît cardiopatiei ischemice, care este un efect al ei) este un proces, care se constituie într-un lung șir de ani și implică adesea, pentru a se dezvolta, o netă predispoziție genetică.

Există, se pare, o diferență privind incidența factorilor de risc la copiii provenind din părinți coronarieni (cu infarct miocardic în antecedente) față de cei provenind din părinți necoronarieni. În acest sens Levine și colab. (438) au găsit o deosebire semnificativă între cele două grupuri de copii în privința nivelului plasmatic al colesterolului, al glucozei și al greutății. Foarte interesant ni se pare un studiu făcut la Cluj-Napoca (584) pe 426 copii în vîrstă de 6 luni, 2 ani și 8 ani privind factorii de risc ai aterosclerozei. Parametrii urmăriți au fost: antecedentele familiale (prezența sau absența unor factori de risc cum ar fi: hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sever;

Scanned with OKEN Scanner

și/sau manifestările majore ale aterosclerozei: infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale), colesterolemia, glicemia, lipemia și tensiunea arterială.

Valorile medii ale colesterolemiei, lipemiei, glicemiei și ale tensiunii arteriale au fost mai mari la copii provenind din familii cu antecedente pozitive, decît la cei fără astfel de antecedente.

S-a încercat să se lege factorii de risc de explorarea electrocardiografică la copii (838), dar nu s-au semnalat modificări patologice decît la 4 copii dintr-un lot de 198 școlari examinați. La 2 copii s-a constatat prezența unui bloc de ramură dreaptă, iar la alți 2 s-a evidențiat o undă T negativă în precordialele stîngi. Copiii cu blocul major de ramură dreaptă aveau valori crescute ale lipemiei. În rest nu s-a putut stabili o corelație a aspectului electrocardiografic cu: greutatea corporală, tensiunea arterială, colesterolemia și lipemia. Autorii au stabilit, cu ajutorul calculatorului, anumiți parametri (R/S în V_6=0,44; R/T în V_6=3,74; QRS/R în V_6=0,004; TV_4/TV_6=0,032; denivelarea punctului J=1,33 mm) care urmează a fi studiați în timp, pentru a se putea perciza dacă i se poate conferi electrocardiografiei o mai mare valoare în diagnosticul precoce al aterosclerozei.

La un lot de 214 elevi și eleve, în vîrstă de 15 ani, tot din Cluj-Napoca, Hărăguș și colab. (323) au ajuns la concluzia că media lipemiei totale este semnificativ mai mare la copiii cu antecedente eredo-colaterale pozitive pentru cardiopatia ischemică decît la martori. S-a constatat, de asemenea, că timpul de liză al cheagului de sînge diluat este semnificativ mai mare la fete decît la băieți; în medie el este mai scurt (162,1 min.) decît la adulți (318,8 min.), ceea ce ar putea explica, în opinia autorilor, în mod parțial resorbția cu *„restitutio ad integrum"* a infiltrațiilor lipidice arteriale din stadiul de *„lipoidoză"* a aterosclerozei la sugari în primii ani de viață. Concluzia care se desprinde din aceste studii este aceea a posibilității de a întîlni factori de risc ai aterosclerozei la vîrsta copilăriei și necesitatea de a-i depista în mod activ în vederea unei susținute acțiuni profilactice.

Importante studii prospective (cum ar fi „Ancheta prospectivă pariziană", Cambien și colab. — 107 —) au căutat să lege riscul cardiopatiei ischemice de antecedentele familiale. Astfel, în această anchetă realizată pe 7 487 bărbați s-a constatat că antecedentele materne nu sînt asociate cu creșterea riscului de cardiopatie ischemică, independent de nivelul factorilor de risc.

Dispunem de cîteva cercetări anatomopatologice interesante pentru cazurile în care s-a fixat diagnosticul de coronaropatie la copii sau la tineri pînă la 30 de ani. Reamintim astfel constatările necroptice făcute de J. Bor (69) pe 29 de copii, care au fost spitalizați în clinica a II-a de pediatrie din Praga în anii 1945—1960. Cauzele coronaropatiei au fost astfel sistematizate: 1) infarcte prin embolie în arterele coronare; 2) afectarea inflamatorie a arterelor coronare; 3) procese degenerative interesînd arterele coronare; 4) anomalii ale arterelor coronare; 5) tulburări funcționale.

Virmani și colab. (784) au realizat necropsia a 48 de cazuri fatale de cardiopatie ischemică în vîrstă de 16—30 de ani (vîrsta medie: 24 de ani). Interesant este faptul că din acești 48 de bolnavi numai 2 au fost de sex feminin. La 21 pacienți moartea a survenit brusc, fără precordialgii, în timp ce la 27 a existat un istoric de durere toracică sau disconfort înaintea morții. Existența unor factori de risc s-a semnalat la 41% din 34 pacienți la care anamneza a relevat prezența unor factori de risc. Examenul electrocardio-

Scanned with OKEN Scanner

grafic, posibil la 8 bolnavi, a decelat existența unui infarct miocardic. Necroptic infarctul miocardic acut a fost pus în evidență la 35%, iar o necroză histologică s-a semnalat la 48%. O stenoză/semnificativă (>75%) a unei singure artere s-a pus în evidență la 24 pacienți, la 2 artere la 17, la 3 la 4 bolnavi și la 4 artere numai la 3 cazuri. Interesantă este marea frecvență a afectării descendentei anterioare stîngi (85% din cazuri). Un proces de tromboză s-a remarcat la 52% din pacienți, aceeași arteră descendentă anterioară stîngă fiind, de asemenea, cel mai adesea interesată. De cele mai multe ori plăcile aterosclerotice au fost alcătuite din: celule spumoase, țesut fibros și resturi pultacee cu depozite calcare minime.

Infarctul juvenil în opinia lui A. Mihail (510) survine pînă la vîrsta de 40 de ani și ar reprezenta aproximativ 5% din totalul infarctelor (în statistica lui Kocinaj și colab. — 396 — pe 1 100 cazuri de infarct miocardic îngrijite în secțiile de boli interne ale regiunii Kosovo din R.S.F. Iugoslavia, această proporție ar fi de 6,2%). Pentru Bensàid (44) infarctul miocardic între 20—40 de ani are o netă predominanță masculină (95%) iar factorii de risc esențiali implicați ar fi: tabagismul excesiv și dislipidemia. La femeia tînără un rol suplimentar în inducerea infarctului miocardic îl joacă medicația contraceptivă orală, care este puternic potențată de cei 2 factori amintiți anterior și în special de fumat. Din punct de vedere clinic infarctul este, în 70% din cazuri, de tip inaugural și se remarcă prin frecvența mai redusă a tulburărilor de ritm și de conducere. Mortalitatea intraspitalicească este redusă (0—6% din cazuri), iar cea tardivă (la 3 ani) este de 3—10%. Sechelele constatate la acești bolnavi s-ar semnala la 56% și s-ar exprima prin: angor rezidual (1/3 din cazuri), cardiomegalie moderată (la 1/4 din bolnavi) sau anevrism al ventriculului stîng (la 1/4 din pacienți).

Examenul coronarografic poate să nu decelеze nimic patologic (la cei în vîrstă de <30 ani) sau să evidențieze o stenoză coronariană (prezentă în medie pe 2 artere) localizată de predilecție pe descendenta anterioară stîngă. La angiografia ventriculară stîngă se poate semnala o kinetică normală sau o hipokinezie (în 1/2 din cazuri) ori o akinezie sau o diskinezie (în cealaltă 1/2 din cazuri).

Problema terapiei infarctelor la tineri este condiționată de aspectul coronarografiei (în cazul în care necesitatea efectuării ei se impune):

— un aspect coronarografic normal sau prezentînd o leziune la artera coronară care irigă teritoriul necrozat impune un tratament exclusiv de corectare a factorilor de risc:

— prezența unor leziuni pe alte coronare decît cele care irigă teritoriul necrozat necesită protecția miocardului, prin terapia uzuală; anticoagulantele pe termen lung ar fi grevate de riscuri prea mari.

Revascularizarea chirurgicală a miocardului ar veni în discuție în condițiile în care există sechele dureroase, iar coronarografia decelează o stenoză coronariană accesibilă din punct de vedere chirurgical într-un alt teritoriu decît cel necrozat.

Diagnosticul de infarct miocardic la tineri este fixat adesea cu dificultate (782). Confuzia e frecvent posibilă cu: boli pulmonare, digestive sau contagioase. Există de multe ori o asociere a bolii cu alte afecțiuni: diabet zaharat compensat, acromegalie, trombangeită obliterantă, periarterită nodoasă, ulcer gastric și duodenal, boli care — în opinia autorilor — au favorizat apariția accidentului coronarian acut.

Scanned with OKEN Scanner

Localizarea anterioară este semnalată des (în 13 din 18 localizări — 461 —), iar survenirea accidentului acut este predominantă în anotimpurile reci și umede. Factorii de risc depistați în aceste cazuri ar fi: fumatul, antecedentele coronariene familiale, dislipidemia, obezitatea (A. Mihail și colab. — 509 —; Luca și colab. — 461 —). Acești factori de risc urmăriți în timp se modifică substanțial (409).

În afară de particularitățile proprii infarctului miocardic la tineri se pare că există diferențe sugerînd intervenția unor factori etiologici distincți în funcție de sex. Studiul infarctelor de miocard pînă la vîrsta de 36 de ani la bărbați și la femei (809) au relevat: existența mult mai frecventă a factorilor de risc la bărbați (factorii de risc semnalați la femei cu activitate hormonală conservată și cardiopatie ischemică ar fi în ordine descrescîndă: factorul ereditar, hipercolesterolemia, hiperponderea, hipertensiunea arterială, sedentarismul, diabetul zaharat — Bucur, Cotoi — 97 —; Mihail, Idu, Gherasim și colab. — 509 —); prezența unor artere coronarografic permeabile într-o proporție mult mai mare la femei (75% din cazuri) față de bărbați (23%); afectare multivasculară mai frecventă la bărbați (77%) față de femei (20%). Rezultă că infarctele miocardice neaterosclerotice sînt mult mai des întîlnite la femei decît la bărbați.

Colerarea infarctului miocardic la tineri se face cu obiceiul de a fuma, dar și cu dislipidemia (hiperlipemia, hipercolesterolemia), eforturile școlare, stresurile emotive (Sznajderman — 739 —; Blacket și colab. — 62 —; Ozun, Stăncioiu — 576 —).

Pe studiul longitudinal privind urmărirea a 100 de bolnavi cu infarct miocardic internați în Spitalul M.I. „Dr. Babeș", considerînd infarctul la tineri pînă la vîrsta de 45 ani, am semnalat o proporție de 26%. Dacă situăm limita superioară a vîrstei la 40 de ani, proporția infarctului la tineri pe statistica noastră este superioară (10%) statisticilor generale și s-ar explica prin existența unor factori de stres (emotivi și nutriționali). Raportul dintre bărbați și femei este net în favoarea bărbaților (25 bărbați, 1 femeie). Alte caracteristici ale infarctului miocardic la tineri față de lotul general, pe statistica noastră, s-ar concretiza prin următoarele:

— forma asimptomatică este mult mai rară;

— grupele sanguine în ordine descrescîndă sînt: A, O, B, dar grupul O e mai rar la femei;

— hipertensiunea arterială are o rată generală mai redusă, dar la femei e mai mare;

— regimul hiperlipidic este mai frecvent întîlnit la bărbați și mai rar la femei;

— diabetul zaharat are o incidență mai scăzută;

— uricemia crescută e absentă;

— stresul emoțional e mai frecvent;

— hipotiroidia e mai rară în antecedente;

— localizarea inferioară e ceva mai crescută;

— adresabilitatea (timpul scurs de la debutul afecțiunii pînă la internarea în spital) atît la 3 ore cît și la 24 de ore e ceva mai proastă.

Scanned with OKEN Scanner

— în privința complicațiilor:

— șocul cardiogen e mai rar întîlnit (3,8% față de 8,8%);

— stopul cardiac e ceva mai frecvent (7,6% față de 2,27%);

— tulburările de ritm au o frecvență ceva mai mare (61,5% față de 55%), dar o gravitate mai mică;

— insuficiența cardiacă se semnalează mai rar (7,6% față de 17%);

— vindecarea electrocardiografică e prezentă mai frecvent (23% față de 9,45%).

Coronaropatia la tineri se poate înscrie ca un fenomen de coafectare în așa-numita „arteriopatie obliterantă periferică" și decelarea ei necesită o investigare clinică și electrocardiografică adecvată. La 130 de cazuri de arteriopatie periferică acuzele cardiace de tip ischemic au fost remarcate la 2,3% din pacienți, iar modificările electrocardiografice semnificative s-au evidențiat la 31,5% din bolnavi, ocazionînd concluzia frecvenței crescute a tulburărilor electrocardiografice și aspectul clinic asimptomatic al coafectării coronariene (84).

Diagnosticul infarctului miocardic la tineri a incitat o serie de studii prospective privind prognosticul afecțiunii la acești bolnavi. Există la ora actuală aproape un consens în opinia autorilor cu privire la evoluția favorabilă a infarctului în atare circumstanțe (339; 446).

Încercările de a stabili anumite particularități ale cardiopatiei ischemice, în genearl, și ale infarctului miocardic, în special, la vîrstnici se izbesc în primul rînd de stabilirea limitei inferioare a vîrstei acestor bolnavi. Deși unii autori (Mihail și colab. — 508 —) vorbesc de infarct la vîrstnici începînd cu vîrsta de 60 sau 65 de ani, alții (Dumitru Mircea — 211 —) stabilesc această vîrstă începînd cu 75 de ani. Cîteva constatări comune se desprind din toate publicațiile studiate de noi și se constituie în caracteristici ale infarctului la vîrste avansate. Este utilizat termenul de „infacrt de tip feminin" (Dumitru — 211 —) deoarece el realizează o egalizare între sexe, iar după vîrsta de 80 de ani există chiar o predominanță feminină.

Factorii de risc depistați mai frecvent la acești bolnavi sînt în primul rînd hipertensiunea arterială și diabetul, hipercolesterolemia situîndu-se pe un plan secundar.

Existența unor suferințe care preced instalarea infarctului miocardic cu mai mult de 3 luni s-a semnalat la peste 1/2 din vîrstnici — față de 1/3 la tineri — (Mihail și colab. — 510 —). Iminența de infarct a precedat infarctul miocardic acut în 36% din cazuri, la tineri în 45% din cazuri (510).

Debutul afecțiunii este atipic. În 1/3 din cazuri durerea fie lipsește sau este atipică (sindroamele digestive sau accidentele neurologice constituind „camuflajele" obișnuite ale infarctului miocardic acut la bătrîni — 431 —). Debutul mascat de alte boli s-a semnalat în 16% din cazuri (după statistica lui A. Mihail și colab. — 510 —). Se insistă, la vîrstele avansate, asupra frecvenței sindromului coronaro-cerebral ca mod propriu de manifestare a infarctului miocardic la bătrîni, iar moartea are drept principală cauză insuficiența circulatorie cerebrală (211). În evoluția clinică se remarcă frecvența tulburărilor de ritm (90—100% din cazurile monitorizate). Tulburările de ritm paroxistice au o semnificație prognostică proastă. Șocul cardiogen se pare că survine cu o frecvență mare.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomopatologic infarctul miocardic al vîrstnicilor s-ar caracteriza (211) prin necroze mici, distale, prin aspect de înnămolire periferică a patului vascular coronarian.

Un interesant studiu anatomopatologic pe 200 cazuri de infarct miocardic la vîrstnici (peste 60 de ani) au făcut A. Mihail, Crîngulescu și colab. (508) semnalînd o neconcordanță între diagnosticul clinic și anatomopatologic în 24,32% din cazuri. Obstrucția coronariană se constată aproape în toate cazurile fiind consecința aterosclerozei coronariene stenozante și obliterante. Tromboembolismul este mai frecvent la vîrstnici și poate genera probleme dificile de diagnostic (putînd masca uneori infarctul miocardic) și terapeutică.

Majoritatea autorilor semnalează evoluția mai gravă a infarctului miocardic la vîrstnici. Mortalitatea e mai mare decît la tineri (20% față de 5,6% în statistica lui A. Mihail și colab. — 508 —; 40% în statistica Le Gall și Marion; 57% în statistica lui Dumitru — 211 —). Diferențele dintre statistici privind mortalitatea credem că se explică prin vîrstele diferite ale pacienților cuprinși în loturile studiate. O serie de factori explică rata mai mare a mortalității în infarctul miocardic al vîrstnicilor: ateroscleroza sistemică (conducînd la complicații ca: tromboza mezenterică

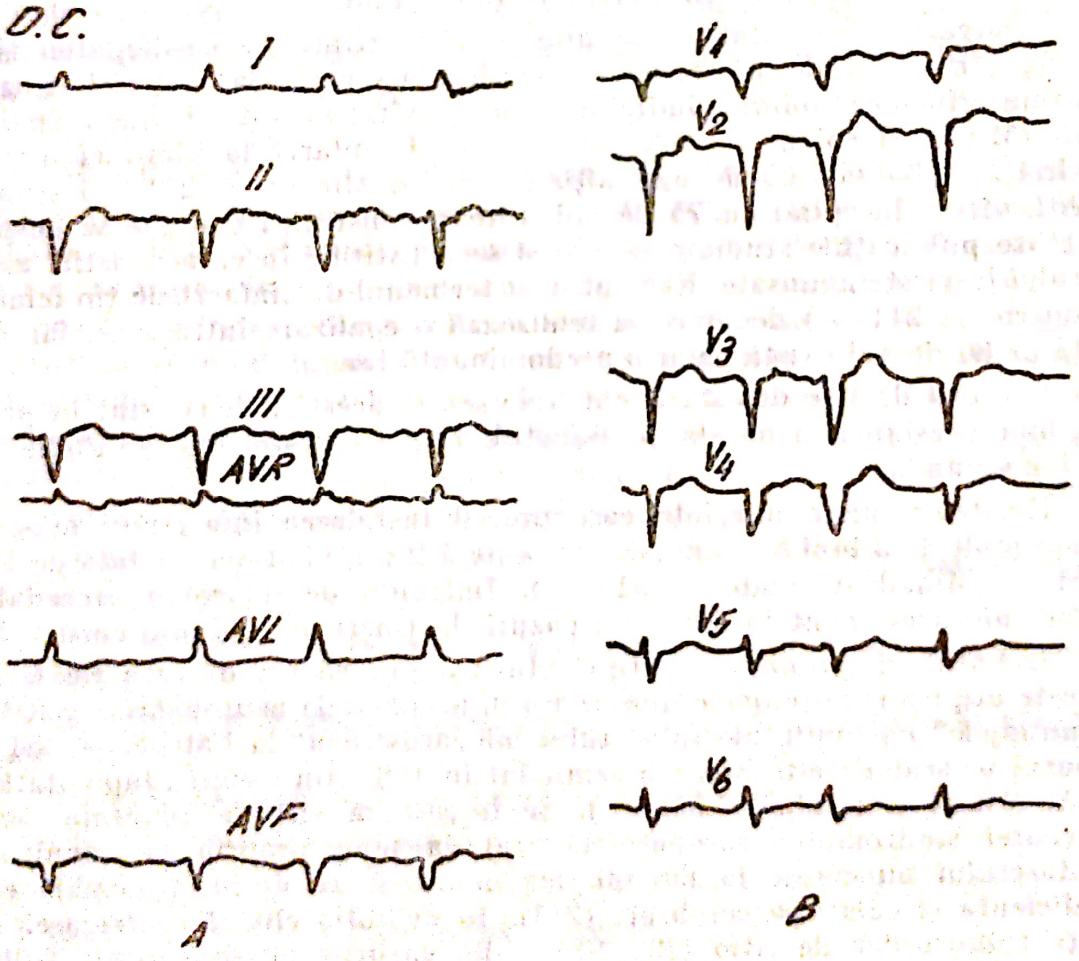
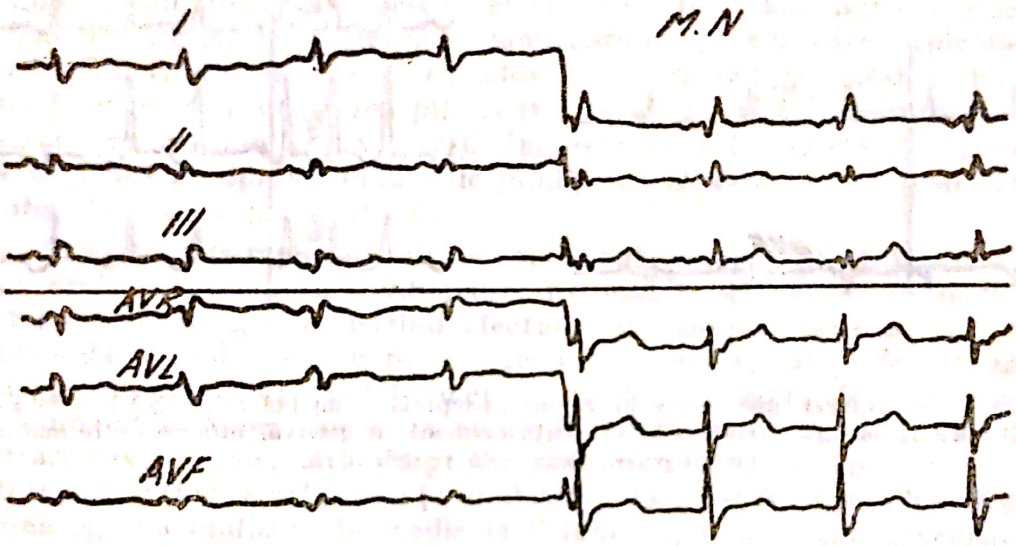


Fig. 1. Infarct mut cu localizare antero-septală, hemibloc sting anterior și fibrilație atrială, la un bolnav (D.C.) în vîrstă de 52 ani.

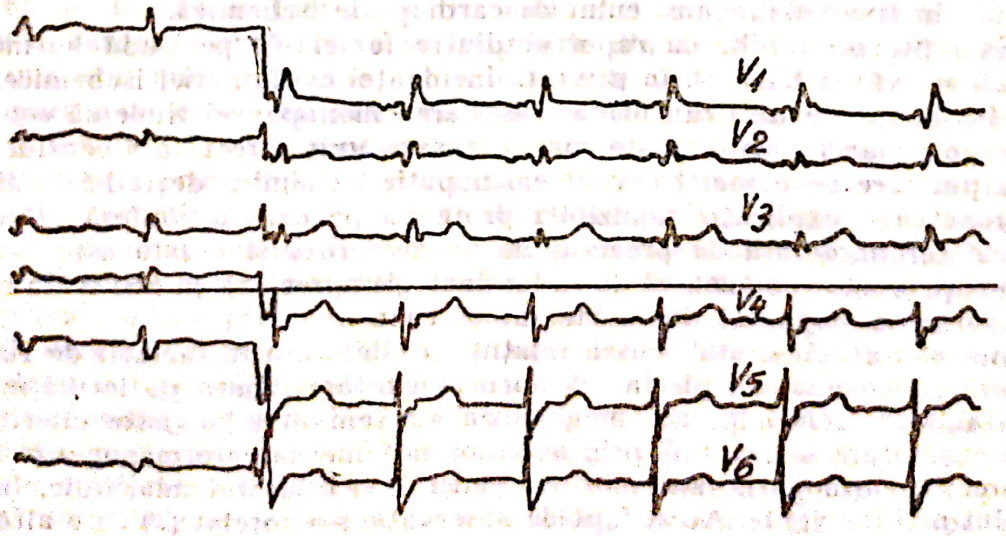
aorto-iliacă, cerebrală etc.), cordul pulmonar și diverse complicații ale infarctului. Ponderea acestor complicații ar fi (431): insuficiența cardiacă (35%), șocul cardiogen (24%), tulburările de ritm, moartea subită.

Pe lotul nostru, majoritatea femeilor care au făcut infarct miocardic aparțin vîrstei de 70—79 de ani, pe cînd majoritatea bărbaților la care se remarcă această afecțiune aparțin vîrstei de 40—59 ani. Infarctele miocardice asimptomatice din statistica noastră (14%) se semnalează la o vîrstă mai avansată (63,12 ani la bărbați și 66,2 ani la femei).

Proporția infractelor asimptomatice este proporțional mult mai mare în lotul de femei față de lotul de bărbați.



A



B

Fig. 2. Infarct mut cu localizare inferioară și bloc de ramură dreaptă tip Wilson, la un bolnav (M.N) în vîrstă de 74 ani.

Scanned with OKEN Scanner

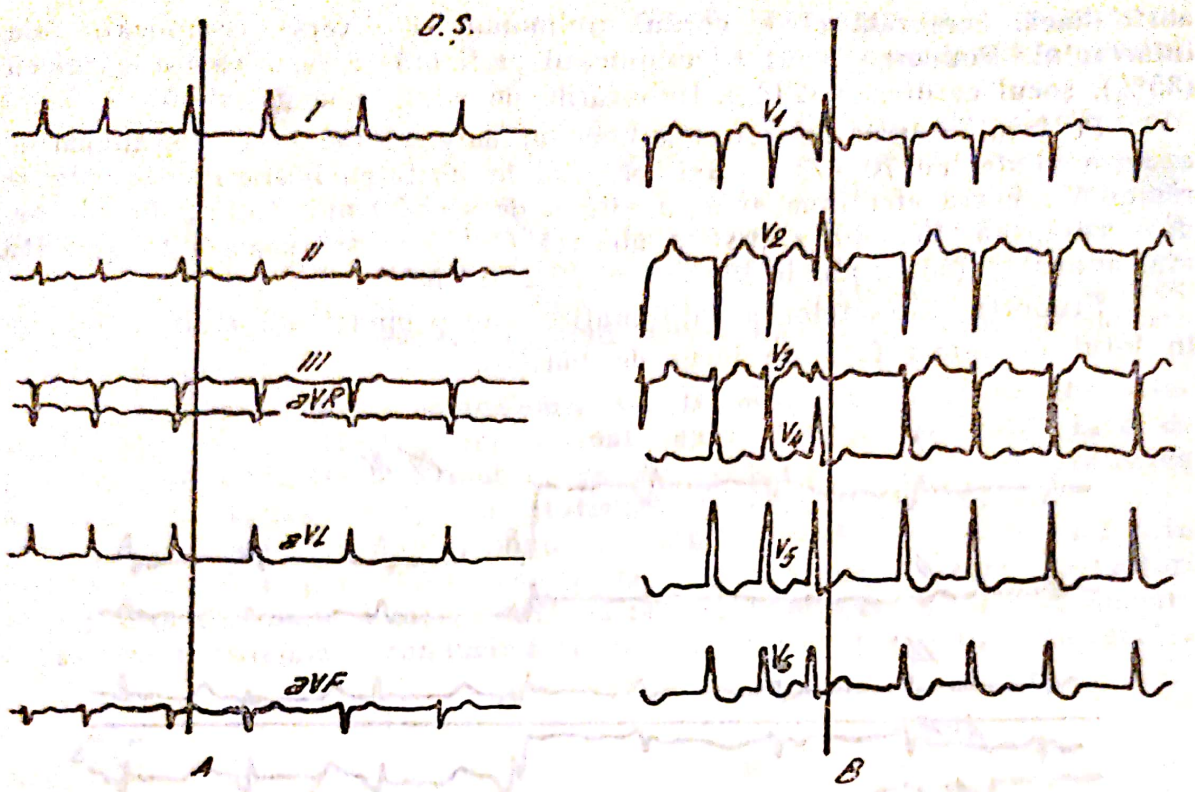


Fig. 3. — Infarct mut cu localizare antero-septală la un bolnav (D.Ş.) în vîrstă de 73 ani cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă congestivă. Infarctul este mai net vizibil pe o extrasistolă ventriculară.

C. IMPLICAŢIA SEXULUI

Sexul nu trebuie neglijat cînd inventariem factorii cu coeficient etiopatogenic în fixarea diagnosticului de cardiopatie ischemică.

Este precis stabilit că raportul dintre femei (în perioadă hormonală ovariană activă) şi bărbaţi, în privinţa incidenţei cardiopatiei ischemice, este net în favoarea acestora din urmă. Instalarea menopauzei tinde să egalizeze acest raport, iar la nişte vîrste mai avansate unii cercetători consideră că femeile pot face ceva mai frecvent cardiopatie ischemică decît bărbaţii. S-a incriminat ca o explicaţie plauzibilă protecţia pe care o conferă estrogenii arterelor coronare faţă de procesul de ateroscleroză şi acesta este motivul pentru care şcoala românească de endocrinologie apreciază ca util tratamentul hormonal al menopauzei, în foarte multe cazuri.

S-a căutat să se stabilească relaţiile posibile dintre factorii de risc coronarieni şi menopauză, plecînd de la o constatare făcută pe loturi mari şi comparabile de femei la care menopauza s-a semnalat la vîrste diferite. Această constatare se exprimă prin aceea că la femei la care menopauza apare mai precoce cardiopatia ischemică, în general, şi infarctul miocardic, în special, sînt mai frecvente. Acest fapt de observaţie s-a corelat (7) cu o altă constatare şi anume că vîrsta medie la care se instalează menopauza este cu 1—2 ani mai mică la femeile fumătoare faţă ce cele care nu fumează. De asemenea este demn de remarcat şi faptul că greutatea corporală este mai

Scanned with OKEN Scanner

importantă la femeile la care menopauza este mai tardivă, în timp ce colesterolemia şi trigliceridemia au fost în medie mai mari la femei cu menopauza precoce. Se pare că nu s-au înregistrat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte distribuţia hipertensiunii arteriale între vîrstele diferite la care apare menopauza.

Implicarea contraceptivelor orale în inducerea cardiopatiei ischemice este discutată pe scară largă în ţările în care acestea se folosesc intens. Persistă încă, totuşi, o serie de neclarităţi privind efectul hormonilor sexuali feminini asupra incidenţei coronaropatiei. Estrogenii folosiţi sub formă de contraceptive orale pot constitui un factor de risc pentru cardiopatia ischemică, în timp ce hormonii sexuali feminini par a conferi o oarecare protecţie la femeile cu menstruaţie (42). Folosirea curentă a contraceptivelor orale conduce la un nivel mai crescut al trigliceridelor determinate *à jeun*, faţă de femeile care nu le utilizează în mod curent. Nivelul colesterolemiei pare a fi ceva mai ridicat la femeile ce folosesc contraceptivele orale. Ar exista un raport invers între utilizarea pilulei şi nivelul de HDL—colesterol, dar acest raport pare nesemnificativ (331). Importantă este observaţia potrivit căreia modificările lipidice induse de pilulă sînt reversibile, ele dispărînd odată cu abandonarea contraceptivelor.

Studii epidemiologice au concluzionat asupra efectului contraceptivelor orale în inducerea cardiopatiei ischemice în funcţie de doza componentei estrogenice, demonstrînd efectul mai nociv al dozelor mai mari. Se recomandă (4) folosirea cu predilecţie a pilulelor cu doze de estrogeni mai mici şi alternarea lor cu alte metode de contracepţie. Infarctul miocardic s-a semnalat la femei tinere (în medie în vîrstă de 37 de ani), care foloseau contraceptivele orale, fără simptome premonitorii şi cu un număr redus de factori de risc (în special prezenţa unui istoric familial de ateroscleroză precoce). Coronarografia realizată în medie la 9 luni după infarctul miocardic a fost fie normală, fie a evidenţiat leziuni focale izolate cu stenoze coronariene variabile; stenoza semnificativă (>75%) a regresat la o restudiere după 5 luni. Femei de aceeaşi vîrstă prezentînd fenomene anginoase, dar fără utilizarea pilulei, aveau factori de risc mult mai numeroşi şi o stenoză coronariană avansată. Concluzia ce se desprinde din acest studiu (225) este aceea că infarctul miocardic care apare la femeile ce folosesc contraceptivele orale nu pare a se corela cu ateroscleroza coronariană, iar tromboza coronariană are o tendinţă la liză spontană. Pe un lot mai mic de bolnave tinere folosind contracepţia prin pilulă s-a remarcat însă de către alţi autori (55) la coronarografia, practicată la o lună după un infarct miocardic, o diversitate de aspecte coronarografice (inclusiv leziuni aterosclerotice semnificative).

Faţă de opinia autorilor care relevă o modificare netă a lipidelor, prin folosirea contraceptivelor orale, William Kannel (al cărui nume este strîns legat de experienţa de la Framingham) (372) consideră că nu se înregistrează decît o hipertrigliceridemie ocazională. Aceasta se semnalează în special la femei predispuse la diabet, sau la care preexistă tipul IV de anomalii VLDL. Această creştere se pare că ţine de estrogeni. În acelaşi timp este posibil să existe o alterare cantitativă a VLDL cu o scădere a Apo C II lipoproteinei. Contraceptivele orale pot să crească colesterolemia şi LDL, în special la femei tinere.

Tipul V de hiperlipoproteinemie poate fi indus prin folosirea contraceptivelor orale la femei avînd tipul IV de hiperlipoproteinemie, sau prin

Scanned with OKEN Scanner

folosirea de etanol de către acestea. Interesantă este observația potrivit căreia tipul III de hiperlipoproteinemie poate fi ameliorat prin contraceptive conținînd extrogen. Pilulele contraceptive pot însă agrava factorii de risc remarcîndu-se, în observațiile autorului, dezvoltarea unei hipertensiuni arteriale severe, a unei hipertrigliceridemii și a unui diabet zaharat patent, la anumite femei; în felul acesta s-ar favoriza procesul de aterogeneză (s-a constatat că serul recoltat de la femei ce folosesc contraceptivele orale favorizează proliferarea celulelor mușchiului neted arterial, în cultură, ceea ce reprezintă un element esențial al aterogenezei). Hipertensiunea arterială, în observațiile lui Kannel, s-ar dezvolta la peste 15% din femeile care folosesc pilula, după o perioadă de peste 5 ani de folosire a ei.

De un deosebit interes practic este contraindicarea contraceptivelor orale la femeile cu istoric de hipertensiune arterială, cu toleranță proastă la glucoză și cu dislipidemii. Curios e faptul că impactul pilulelor asupra mortalității nu este alarmant. Potrivit constatărilor lui Kannel, din 1968 în S.U.A. mortalitatea a scăzut, deși contraceptivele orale sînt larg răspîndite.

Pentru elucidarea deplină a rolului contraceptivelor orale în inducerea cardiopatiei ischemice sînt necesare studii prospective în continuare.

Un lucru rămîne însă cert și anume că odată cu apariția menopauzei riscul coronaropatiei crește și nivelul colesterolului legat de HDL (așa-zisul „colesterol bun") scade.

În studiul nostru longitudinal pe 100 cazuri de infarct miocardic urmărite pînă la 10 ani am consemnat un raport de 7 la 1 în favoarea bărbaților. Marea majoritate a infarctelor survin între 40—59 de ani la bărbați și între 60—79 de ani la femei.

Există în ultima vreme tot mai mulți autori care comunică tot mai frecvent apariția cardiopatiei ischemice la femei (chiar sub 40 de ani), ce nu au folosit contracepția orală. Unii ajung astfel la concluzia că protecția estrogenică ar fi un fenomen iluzoriu. Noi apreciem că în multe din aceste cazuri (adesea considerate „cardiopatii ischemice nedureroase") diagnosticul este bazat pe aspectul electrocardiografic în repaus. Acest aspect trebuie interpretat cu precauție, pentru faptul că nu orice modificare a fazei de repolarizare înseamnă ischemie miocardică.

În acest sens noi (569, 570) am fost preocupați de stabilirea unei semnificații cît mai reale a modificărilor fazei de repolarizare ventriculară pe traseul înregistrat în repaus. În acest scop am studiat o serie consecutivă de 100 bolnavi care prezentau în repaus modificări electrocardiografice ale fazei de repolarizare ventriculară (ST și T). Bolnavilor li se înregistrase un traseu ECG pentru diverse afecțiuni. Pacienții au fost supuși la 4 probe: o probă de efort (rectangular, pînă la 6 minute, pe cicloergometru, cu o încărcare de 105/w/sec.), o probă cu Inderal (40 mg), o probă de încărcare cu KCl (6—8 g cu înregistrare prealabilă și la 2 ore după KCl) și o probă de stimulare electrică a simpaticului cervical cu ajutorul unui aparat cu curenți diadinamici (metodă imaginată de dr. M. State). S-au luat în considerație 2 posibilități după efectuarea acestor probe: 1) normalizarea modificării anterioare; 2) persistența modificării (uneori chiar accentuarea ei) sau redresarea parțială a ei.

Probele au fost corelate între ele și apoi au fost confruntate cu clinica.

Modificările fazei de repolarizare s-au înregistrat în special la femei (54%) deși proporția femeilor internate în spital în aceeași perioadă de timp

Scanned with OKEN Scanner

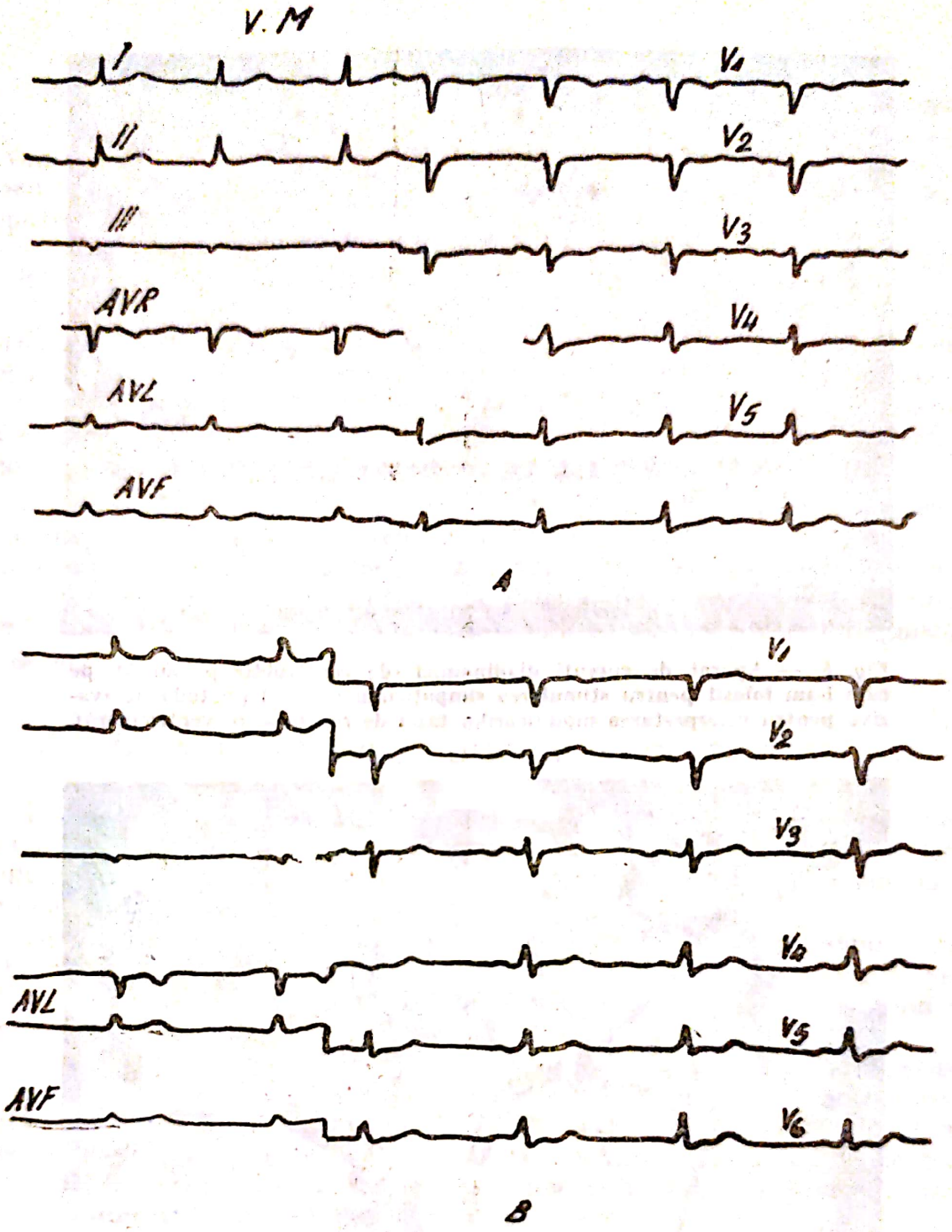


Fig. 4. — Proba cu clorură de potasiu. Modificări electrocardiografice ale fazei de repolarizare, care dispar după proba cu KCl (modificări „nespecifice").

a fost mai mică. Marea majoritate a modificărilor (87%) s-a consemnat la vîrsta de 40—60 ani.

Deși bărbații studiați au fost mai puțini, proporția traseelor nemodificate, global vorbind, după cele 4 probe, atestînd organicitatea, a fost mai mare decît la femei: 58,7% după Inderal, 57,1% după stimularea electrică, 47,9% după efort și 41,3% după KCl. La femei menținerea modificărilor fazei de repolarizare ventriculară a fost mai mică; 25,9% după KCl, 42,6% după efort, 44,5% după stimularea electrică și 50% după Inderal.

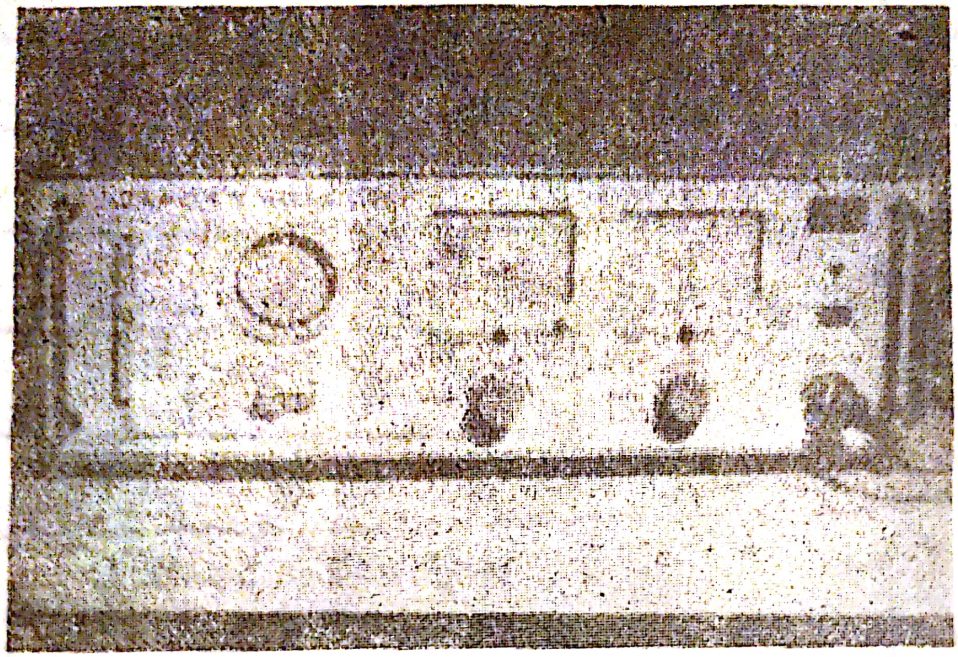


Fig. 5. — Aparat de curenți diadinamici (de construcție poloneză), pe care l-am folosit pentru stimularea simpaticului cervical (metodă neinvazivă pentru interpretarea modificărilor fazei de repolarizare ventriculară).

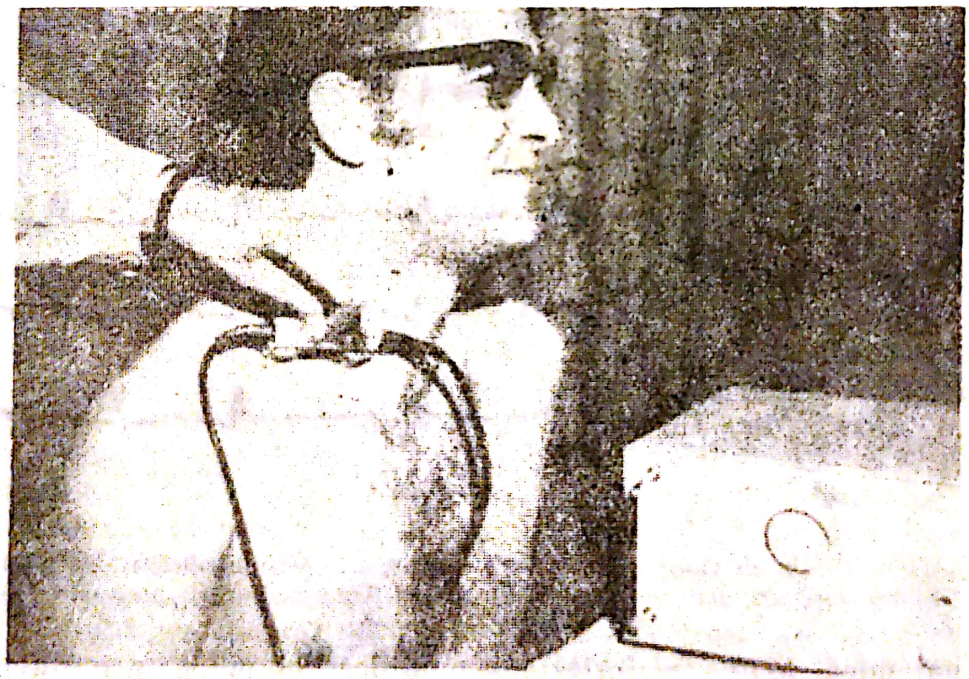


Fig. 6. — Modalitatea aplicării curenților diadinamici pentru stimularea simpaticului cervical (stimularea se face bilateral, consecutiv).

Pentru corelarea studiului electrocardiografic cu clinica, bolnavii studiați au fost împărțiți în 5 categorii: cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, endocrinopatii și afecțiuni dismetabolice, nevroze și alte afecțiuni necardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Din studiul nostru se desprind cîteva concluzii, care ni se par interesante:

— Marea frecvență (54%) a femeilor cu tulburări ale fazei de repolarizare ventriculară pe traseul de repaus, ceea ce ne-ar tenta să considerăm că ischemia coronariană e mai frecventă la femei decît la bărbați, mai ales că proporția bărbaților internați în spital predomină (63,1%).

— Utilizarea celor 4 probe atestă caracterul predominant organic al modificărilor ECG la bărbați și predominant anorganic la femei.

— Frecvența crescută a afecțiunilor nespecifice la femei explică apariția sporită a unor tulburări ale fazei de repolarizare ventriculară la ECG de repaus. Aceste tulburări nu au semnificația patologică a unei ischemii coronariene.

— Pentru corecta interpretare a modificărilor fazei de repolarizare ventriculară este absolut necesară folosirea unei „baterii" de teste (efort, Inderal, KCl, stimulare electrică).

Ca o concluzie generală trebuie să desprindem ideea că expresia electrocardiografică de repaus (la o femeie în plină activitate hormonală și cu o simptomatologie clinică necaracteristică sau absentă) sugerînd o ischemie miocardică trebuie judecată cu prudență. Practicarea unor probe foarte simple, ca cele amintite anterior, ne facilitează stabilirea cu acuratețe a diagnosticului în majoritatea cazurilor.

D. FACTORI DE RISC – DISCUȚII ȘI CONTROVERSE

Epidemiologia bolilor cardio-vasculare a vizat și continuă să vizeze în mod prioritar (prin studii — de regulă multicentrice — interesînd loturi populaționale mari, extinse pe perioade de urmărire din ce în ce mai lungi) cardiopatia ischemică.

Necesitatea acestor studii a fost impusă de ponderea predominantă a acestei afecțiuni în profilul morbidității și mortalității. Se apreciază de pildă (402) că în Belgia cardiopatia ischemică e responsabilă de moartea unui din 3 bărbați și a uneia din 4 femei.

Scopul principal al acestor cercetări epidemiologice este, în primul rînd, o apreciere cît mai exactă a unor factori, care prin acțiunea lor de lungă durată concură la apariția și dezvoltarea aterosclerozei, substratul anatomic (în peste 90% din cazuri) al coronaropatiei ischemice. Este vorba de binecunoscuții „factori de risc" atît de mult și, uneori, atît de controversat discutați într-o literatură medicală extrem de abundentă.

Nu ne propunem să facem o expunere exhaustivă în jurul factorilor de risc, ci doar să operăm o selecție a unor date din unele studii, cu scopul mărturisit de a expune unele concluzii de ordin profilactic și terapeutic. Aceste concluzii, în ciuda unor voci pesimiste, sau oricum rezervate, au în general un caracter optimist. Astfel reținem din raportul, din 1980, al Societății americane de Cardiologie (6) faptul că popularizarea factorilor de risc și a metodelor de combatere a lor, începînd din 1964, s-a soldat cu rezultate destul de încurajatoare. Din 1970, din numărul de 34 milioane de americani estimați ca hipertensivi, proporția celor cu hipertensiune arterială decelată, tratată și controlată a crescut de la 10% la mai mult de 50%. Concomitent consumul de grăsimi saturate pe locuitor a scăzut și, în același timp, a scăzut și nivelul colesterolemiei. Potrivit observațiilor consemnate de Stamler în S.U.A. s-a semnalat față de 1950: o scădere (cu 26%) a consumului de ouă, o scădere

Scanned with OKEN Scanner

(cu 39%) a grăsimilor din lapte, o scădere a consumului cărnii de porc concomitent cu o creştere (cu 30%) a consumului cărnii de vacă; fumatul de ţigarete a diminuat cu 25%.

Ca urmare rata mortalităţii în 1975 a scăzut, faţă de 1968, cu: 19% pentru bolnavi albi de sex masculin (29% pentru cei de altă rasă) şi 24% pentru bolnavele albe (35% pentru alte rase).

Numărul deceselor anuale prin boli cardio-vasculare (inclusiv cardiopatia ischemică) care atinsese în 1973 un vîrf (1 037 000) în 1978 a scăzut la 962 000.

Relativ recent (februarie 1982) Rahimtoola semnala o netă scădere a ratei deceselor prin boli cardio-vasculare în S.U.A. Astfel, dacă în 1965 mureau prin boli cardio-vasculare 365 de persoane la 100 000 de locuitori, din 1968 rata deceselor a diminuat cu mai mult de 16%. Interesant este faptul că acest fenomen s-a consemnat într-o perioadă în care incidenţa deceselor prin boli necardio-vasculare nu s-a modificat în mod semnificativ.

Concomitent cu această scădere speranţa de viaţă în S.U.A. a crescut de la 70 de ani (în 1970) la 73 de ani (în 1976).

O succintă enumerare a factorilor care au făcut ca numărul celor decedaţi prin boli cardio-vasculare să scadă ar include, în opinia lui Rahimtoola:

— punerea în funcţie a unor tehnici avansate de *screening*, diagnostic şi monitorizare;

— o îngrijire coronariană intensivă;

— utilizarea anumitor droguri (cum ar fi de exemplu antibioticele şi antihipertensivele);

— folosirea chirurgiei cardio-vasculare (inimă, valve, vase sanguine);

— recunoaşterea şi o mai profundă cunoaştere a factorilor de risc;

— o identificare mai frecventă şi mai precoce şi un control mai bun al hipertensiunii arteriale (elementul poate cel mai important potrivit constatărilor lui Rahimtoola);

— revascularizarea miocardului prin *bypass* aorto-coronarian cu grefă de venă safenă (acest procedeu terapeutic ar fi contribuit la scăderea deceselor prin boli cardio-vasculare în ultimii 5—8 ani).

Amintind de studiul lui Key (din 1953) şi raportul Connor, din 1961 (privind raportul dintre consumul de colesterol pe locuitor şi cardiopatia ischemică) Stamler (716) face o succintă trecere în revistă a principalelor tipuri de studii epidemiologice. În cadrul cercetărilor internaţionale este necesar a fi amintit raportul OMS întocmit pe baza datelor adunate din 22 ţări dezvoltate, privind corelaţia dintre diferiţi constituenţi dietetici şi mortalitatea prin cardiopatia ischemică. Alte date din acest raport se referă la importanţa fumatului (numărul de ţigarete fumate pe locuitor) şi a sedentarismului (exprimată prin numărul de automobile la 1 000 de locuitori; aici intervine şi expunerea la oxid de carbon).

Un alt tip de cercetări internaţionale (*International Atherosclerosis Project* —IAP —) porneşte de la cercetările post-mortem efectuate la peste 31 000 persoane, în vîrstă de 10—69 ani, care au murit în perioada 1960—1965 în 15 oraşe şi ţări (2 foarte industrializate — New Orleans şi Oslo —, iar restul neindustrializate — din America latină, Africa, Orientul îndepărtat). S-au semnalat corelaţii semnificative între procentajul de calorii din totalul de grăsimi din dietă şi apariţia aterosclerozei.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările cu caracter internațional efectuate în deceniul ce a urmat celui de-al doilea război mondial au evidențiat diferențele existente între țările industrializate și cele neindustrializate.

Datele obținute în 1958 au înregistrat faptul că obieciurile alimentare au indus o hipercolesterolamie cronică la 10 milioane de americani, contribuind la o largă răspîndire a aterosclerozei.

Studiul epidemiologic în cooperare, realizat în 7 țări și condus de Ancel Keys (amintit și de noi, 559) a condus la constatarea unor diferențe privind incidența și prevalența cardiopatiei ischemice printre eșantioanele populaționale studiate în cele 7 țări. Datele publicate în 1976 se referă la rezultatele unei urmăriri pe 10 ani, care semnalează corelarea unanimă a cardiopatiei ischemice cu nivelul grăsimilor saturate din alimentație și cu nivelul colesterolemiei.

Măsura în care factorii de mediu contribuie la generarea factorilor de risc coronarian transpare dintr-un alt tip de studiu internațional (citat de Stamler) și anume acela care se referă la efectele emigrării. Se amintește astfel faptul că greutatea corporală medie a japonezilor din Japonia este mai mică decît a japonezilor din Hawai sau a celor din California. S-a stabilit că nivelul colesterolemiei este cu 17% mai mic la japonezii din Japonia față de cei din Hawai și cu 21% mai mic față de cei din California. Acest lucru se corelează cu incidența mai mică a cardiopatiei ischemice la japonezii din țara lor de baștină. Colesterolemia acestora poate fi socotită ca un deziderat al combaterii unui factor de risc important (reducerea la „nivelul japonez" al colesterolemiei). Exemple asemănătoare se pot da și în ceea ce privește evreii yemeniți stabiliți în Israel sau italienii din Napoli stabiliți la Boston etc.

O altă grupă de cercetări epidemiologice privind prevalența și valoarea factorilor de risc coronarian este reprezentată de studiile naționale (cum le numește Stamler). Încă din 1954 Hardinge (citat de Stamler) remarca o colesterolemie mai scăzută la cei ce consumau un regim lacto-ovo-vegetarian. Comparîndu-se alimentația rezidenților din Boston (în care predomină cerealele, fasolea, vegetalele) cu cea a celor de la Framingham, s-a constatat la primii un nivel mai scăzut al colesterolemiei și a lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) sau foarte scăzută (VLDL).

Rezultate interesante s-au obținut în urma cercetărilor întreprinse pe adventiștii din California, care se abțin de la fumat și de la consumul de alcool. Există 3 grupe distincte de adventiști după felul alimentației: nevegetarieni, lacto-ovo-vegetarieni și vegetarieni puri. Nivelurile colesterolemiei sînt diferite și rata mortalității de asemenea.

Există extrem de numeroase studii naționale privind evaluarea factorilor de risc coronarian. Am putea afirma că nu există poate țară în care să nu se studieze acești factori. Din bogatele date existente în literatura de specialitate ne vom opri însă doar la cîteva.

Din toate aceste studii se desprinde ponderea și valoarea diferită a diverșilor factori de risc explicate prin configurația geografică, mediul social, valențele psihologice și alte elemente care nu se aseamănă și nu acționează identic peste tot. Este de reținut însă cvasiunanimitatea în ceea ce privește admiterea unor factori cum ar fi: alimentația bogată în grăsimi saturate cu corolarul ei — hipercolesterolemia — și prezența hipertensiunii arteriale.

Sînt bine cunoscute studiile de la Framingham (S.U.A.) în care o mare populație este urmărită de peste 20 de ani. Aceste studii au pornit de la

necesitatea de a întocmi un „portret" (cum se exprimă Kannel — 375 —; Kannel şi colab. — 374 —) al „candidatului" la cardiopatia ischemică, deoarece boala nu începe, aşa cum afirmă acelaşi Kannel, prin durere precordială puternică, edem pulmonar, şoc, angină sau fibrilaţie ventriculară. Persoanele cu risc major au putut fi identificate, relativ simplu, în experienţa de la Framingham prin: determinarea colesterolemiei şi a glicemiei, consemnarea obiceiului de a fuma, luarea tensiunii arteriale şi înregistrarea unui traseu electrocardiografic. În felul acesta se pot evidenţia persoane cu risc crescut nu numai pentru cardiopatia ischemică, dar şi pentru ascidente vasculare cerebrale şi arteriopatie periferică aterosclerotică. S-au depistat în felul acesta o proporţie de 10% subiecţi asimptomatici cu risc major: 1/5 din aceştia au dezvoltat, după o urmărire de 8 ani, o cardiopatie ischemică şi 1/3 un infarct cerebral aterosclerotic. De asemenea o parte din candidaţi au prezentat ulterior o insuficienţă cardiacă sau o arteriopatie periferică. Evident corijarea factorilor de risc, începînd cu momentul depistării lor, ar fi putut preveni instalarea afecţiunilor, care nu sînt în fond decît expresia clinică a unui proces avansat de ateroscleroză.

În continuarea cercetărilor întreprinse la Framingham (822) s-a remarcat la pacienţii cu cardiopatie ischemică (cu şi fără infarct miocardic în antecedente) o corelare a acestei afecţiuni cu: vîrsta, fumatul de ţigarete, HDL-colesterolul scăzut şi LDL crescute. Greutatea corporală, VLDL şi alcoolul nu s-au asociat semnificativ cu coronaropatia.

În privinţa modificărilor electrocardiografice zise „minime" pe care autorii studiilor amintite le consideră factor de risc coronarian, în timp ce alţi autori nu le acordă nici o semnificaţie patologică, noi ne asociem opiniei lui Kleinerman (389) şi considerăm aceste manifestări electrice ca stadii incipiente ale cardiopatiei ischemice, care impun acelaşi tratament ca cel al bolii constituite. Avînd posibilitatea urmăririi, în spitalul M.I. „Dr. Babeş", unor astfel de bolnavi timp de 10—20 de ani şi chiar mai mult ne-am putut convinge de veridicitatea celor afirmate. Mai mult chiar, am avut bolnavi la care expresia electrocardiografică a dispărut (şi modificările nu au mai apărut nici la testul de efort) în urma unui tratament de foarte lungă durată.

O urmărire prospectivă pe 6 ani a căutat să stabilească relaţia cardiopatiei ischemice şi a morţii cu dieta. S-a consemnat (296) dieta pe 24 de ore la 16 349 subiecţi indemni de coronaropatie, cuprinşi în 3 studii prospective: *Framingham Study*, *Honolulu Study* şi *Puerto Rico Heart Health Program*. Posibilitatea infarctului miocardic sau a morţii subite coronariene a fost mai mică la persoanele cu o ingestie calorică mai mare. Explicaţia ar consta în activitatea fizică mai intensă consemnată la aceşti pacienţi. Interesant este faptul că cei ce au consemnat mai mult alcool au avut şanse mai mici de a dezvolta o cardiopatie ischemică, dar şanse mai mari de a muri prin alte boli (în special cei din *Honolulu Study*).

Eficienţa combaterii factorilor de risc poate fi demonstrată prin cercetări prospective. Educaţia sanitară (făcută prin mijloacele de *mass media* sau prin sfatul dat direct) a persoanelor cu risc coronarian crescut şi-a dovedit utilitatea. Amintim în acest sens „Proiectul belgian de prevenire a bolilor cardiace", care a cuprins un număr de 19 390 subiecţi, în vîrstă de 40—59 ani, lucrînd la 30 de întreprinderi industriale belgiene. S-au considerat ca factori majori de risc coronarian: creşterea colesterolului plasmatic, hipertensiunea arterială, fumatul de ţigarete. Pacienţii cu prezenţa a 2 factori de risc majori

Scanned with OKEN Scanner

au fost examinați de două ori pe an, alături de un grup de control fără acești factori și au fost supuși educației sanitare. Revăzuți după 2 ani pentru profilul riscului coronarian, s-a semnalat o scădere cu 2,26% în grupul de intervenție, față de o creștere cu 25% în grupul de control.

Un program pe termen limitat (26 zile) de influențare a factorilor de risc a fost pus în funcție la 2 300 pacienți (43). De notat că 70% din pacienți aveau cardiopatie ischemică. Acest program a constat în aplicarea unei diete adecvate (care conținea 1—2 g Na și <25 mg colesterol, <10% din calorii provenind din grăsimi, 13% proteine, >70% glucide) și a unui efort fizic supervizat. Rezultatele obținute s-au concretizat în următoarele: colesterolemia a scăzut cu 24%, trigliceridele cu 32%, iar HDL-colesterol nu s-a schimbat. Bolnavii care au beneficiat de o restricție calorică maximă au pierdut în greutate în medie 1/4 kg pe zi.

Dacă asocierea unor factori de risc (colesterolul, trigliceridele, vîrsta, diabetul etc.) cu apariția cardiopatiei ischemice (a angorului coronarian) a fost adesea demonstrată, știm mai puțin despre asocierea acestor factori cu infarctul miocardic. Rezultatele au fost obținute prin studiul unui lot de 2 768 subiecți supuși coronarografiei (317); 55% din aceștia au avut antecedente de infarct miocardic. S-a stabilit o corelație directă a apariției infarctului miocardic cu fumatul și indirectă cu consumul de alcool.

Finlanda este o țară în care incidența cardiopatiei ischemice este foarte mare și acest fapt poate explica numeroasele cercetări epidemiologice fie în cadrul studiului efectuat în 7 țări, fie independent de acest studiu. Amintim în acest sens *Social Insurance Institution's Study* efectuat pe 5 431 bărbați și 4 901 femei, în vîrstă de 30—59 ani, în care s-a urmărit incidența unui infarct miocardic fatal sau nefatal, a unui infarct miocardic silențios depistat electrocardiografic sau apariția unei angine pectorale recurente, mai precis valoarea factorilor de risc în predicția acestor evenimente cardiace.

Într-o perioadă de urmărire de 6 ani s-au remarcat la bărbați: 106 infarcte miocardice fatale, 190 nefatale, 35 infarcte silențioase și 223 cazuri de angor recurent; la femei s-au evidențiat: 12 infarcte miocardice fatale, 56 nefatale, 11 silențioase și 300 paciente cu angor recurent.

Toți cei 3 factori de risc clasici (colesterolemia, hipertensiunea arterială și obiceiul de a fuma) au avut valoare predictivă în decesul prin cardiopatie ischemică, dar singurul factor care s-a corelat cu toate manifestările cardiopatiei ischemice în timpul perioadei de urmărire a fost colesterolemia.

Într-o urmărire extinsă pe 10 ani factorii de risc ce s-au corelat semnificativ cu cardiopatia ischemică nu au fost decît tensiunea arterială diastolică și sistolică și numărul de țigarete fumate (25).

Relația factorilor de risc cu profesiunea este variabilă. Dacă pentru Milon, Froment și colab. (517) riscul cel mai mare pentru cardiopatia ischemică (pe 10 000 salariați din fabrici) a fost la cei ce executau o muncă grea (la care incidența hipertensiunii arteriale a fost de două ori mai mare decît la funcționari), pentru Kocinaj și colab. (396; 397) incidența maximă a infarctului miocardic acut (așa cum rezultă din analiza a 1100 cazuri spitalizate, în decurs de 8 ani, în spitalele regiunii Kosovo din R.S. Iugoslavia) s-a semnalat la funcționari (40,5%), urmați de muncitori (25,8%). În această experiență iugoslavă proporția factorilor de risc a fost: fumatul 45,4%, hipertensiunea arterială 39,8%, hipercolesterolemia 22,2% obezitatea 18,6% și diabetul zaharat 18,1%. Dispersia factorilor de risc în funcție de profesiune a

Scanned with OKEN Scanner

arătat predominanța nicotinismului la agricultori, a hipertensiunii arteriale la funcționari, a hipercolesterolemiei și a obezității la femei casnice; diabetul zaharat nu prezintă diferențe semnificative legate de profesiune.

Profilul factorilor de risc consemnează modificări semnificative chiar în cuprinsul aceleiași zone geografice. Procesul de industrializare rapidă ca și cel de urbanizare au condus, tot în Iugoslavia, la o populație de 11 121 subiecți din două zone rurale, în decurs de 7 ani la o creștere semnificativă a tensiunii arteriale și a colesterolemiei, numărul mediu al țigaretelor fumate scăzînd cu 5% (405).

Influențarea terapeutică a factorilor de risc este divers interpretată. Dacă pentru unii autori hiperlipoproteinemiile sînt corijate într-o proporție practic nesemnificativă, pentru alții rezultatele sînt deosebit de favorabile. În acest sens, experimentul realizat de Third, Bremner și Lawrie (758) conchide că o terapie predominant dietetică (și mult mai rar cu adaos de medicamente) poate fie să normalizeze anumite tipuri de hiperlipoproteinemie (II A, II B, III și IV), fie să le reducă mult (tipurile I și V).

Demonstrarea coronarografică a cardiopatiei ischemice în comparație cu subiecții la care această explorare nu a constatat modificări patologice s-a căutat să se coreleze cu factorii de risc. Dispunem, în acest sens, de datele furnizate de *Coronary Artery Surgery Study*, care pe 8 807 pacienți supuși arteriografiei coronariene a depistat coronaropatia la 6 688, iar absența ei la 2 119. Vîrsta, sexul, fumatul de țigarete și colesterolemia s-au corelat bine cu prezența cardiopatiei ischemice. Prezența hipertensiunii arteriale sau a diabetului a demonstrat o valoare adițională, mult mai puțin discriminatorie.

Depistarea factorilor de risc a condus la constituirea unor scoruri a căror valoare predictivă a fost verificată de unele cercetări cum ar fi cele efectuate la *Chicago Western Electric Company* și la *Chicago People's Gas Company*, care au demonstrat că existența unui scor maxim crește de patru ori incidența morții prin cardiopatie ischemică.

Prin răspunsurile date la cinci întrebări, fiecare subiect își poate calcula scorul (este vorba deci de un autoscor). Întrebările se referă la: obiceiul de a fuma (numărul de țigarete fumate pe zi), la tensiunea arterială, la greutatea corporală, rata pulsului și istoricul familial.

Evenimentele care preced o manifestare acută a bolii coronare pot fi prinse, sub formă de scor, într-un indicator al „riscului coronarian" după infarctul miocardic acut. Vom reda în acest sens un index după C. Gh. Dimitriu, A. Karassi și colab. (195), care în fapt este o modificare a indexului lui Peel (1962) și Rahe (1975), index ce poate: să prevadă apariția bolii, apariția complicațiilor și să sugereze un prognostic.

Iată cum arată acest indicator:

Ereditatea cardiovasculară
- — la un părinte 1
- — la 2 părinți 2

Hipertensiunea arterială
- — 160 — 90 mm Hg 2
- — 190 — 100 mm Hg 4
- — 200 — 110 mm Hg și mai mult 6

Dislipidemia
- — colesterol 3 g/l; lipide 10 g/l 1
- — colesterol >3 g/l; lipide <10 g/l 2

Scanned with OKEN Scanner

Diabet zaharat
— latent sau benign 1
— care impune tratament cu antibiotice 4
Supraalimentaţie + supraîncărcare ponderală
— pînă la 15 kg în plus 2
— peste 15 kg în plus 4
Poliglobulie
— peste 16 g% 1
Obiceiul de a fuma
— pînă la 10 ţigarete pe zi 1
— între 10 şi 30 ţigarete pe zi 2
— ⩾30 ţigarete pe zi 4
Stimulare psihologică excesivă
— scor pînă la 40 2
— scor 41—80 4
— scor 80—100 8
— scor peste 100 10

Există diferite modalităţi pentru cuprinderea în scoruri şi a stimulării psihologice excesive, a căror valoare e implicată în survenirea diverselor evenimente coronariene şi este direct proporţională cu gravitatea lor.

Prin răspunsurile la 25 de întrebări (fiecare răspuns fiind cotat cu o cifră) după metoda lui Rahe şi Holmeg, se poate obţine un scor general. Urmărirea bolnavilor în timp face, de pildă, ca o dublare a scorului să crească riscul bolii cu 15%, iar dublarea pornind de la un scor mai mare să ducă la o creştere cu 35% a riscului afecţiunii.

Cercetările epidemiologice privind valoarea factorilor de risc coronarian sînt foarte numeroase şi în ţara noastră. Vom aminti numai cîteva din ele, care ni se par destul de interesante.

Incidenţa factorilor de risc ai cardiopatiei ischemice într-o populaţie tînără (studenţi în vîrstă de 20—25 de ani) s-a consemnat într-o proporţie impresionantă (76,8%) (281). S-a găsit o corespondenţă a factorilor de risc ai studenţilor cu factorii de risc ai părinţilor acestora. Importante sînt explorările biochimice, ale metabolismului lipidic, care au evidenţiat o creştere a raportului lipide totale/colesterol şi o prevalenţă a hiperlipoproteinemiilor de tip II b. Depistarea factorilor de risc coronarian la tineri impune luarea unor măsuri profilactice adecvate.

Necesitatea combaterii factorilor de risc se impune şi în condiţiile în care bolnavii sînt deja purtătorii unei cardiopatii ischemice. Un studiu prospectiv, pe 2 ani, pe 104 bolnavi cu hipertensiune arterială, dispilidemie şi cardiopatie ischemică a fost întreprins de Roman Vlaicu şi colab. (790). Bolnavii au beneficiat de vasodilatatoare coronariene, iar o parte din ei de hipotensoare şi hipolipemiante. Influenţarea fenomenelor clinice a fost netă după 2 ani de tratament, iar ameliorările electrocardiografice au depins de factorii de risc trataţi: dacă s-a combătut numai hipertensiunea arterială, proporţia ameliorărilor a fost de 81,81%; dacă s-a influenţat (dietetic şi medicamentos) numai dislipidemia, ameliorările s-au semnalat numai la 40%, iar dacă s-au tratat concomitent ambii factori de risc, ameliorările s-au extins la marea majoritate a bolnavilor. Îmbunătăţirea traseului electrocardiografic s-a evidenţiat numai la 28,5% din pacienţi în cazul în care factorii de risc nu au beneficiat de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

La bătrîni tratamentul hipertensiunii arteriale s-ar corela cu accidentele vasculare cerebrale, dar nu cu atacurile coronare (146).

Funcționalitatea miocardică este interesată la subiecți aparent sănătoși, dar care sînt purtători ai unor factori de risc coronarian. S-a pus în evidență o insuficiență cardiacă latentă, prin explorări hemodinamice, la bolnavii care cumulau 2—5 factori de risc coronarian (hipercolesterolemie, diabet, hipertensiune arterială, obezitate, testul Master pozitiv). Disfuncția miocardică a fost cu atît mai netă cu cît hipertensiunea arterială a fost mai frecvent prezentă sau cu cît s-au cumulat mai mulți factori de risc (686).

Factorii de risc, care se asociază mai frecvent cu cardiopatia ischemică la femeile sub 50 de ani par a fi: hipertensiunea arterială precoce, dislipidemía, obezitatea. O importanță deosebită o are și istoricul familial pozitiv (151).

Un studiu epidemiologic deosebit de valoros (cunoscut sub denumirea de *Oradea*) a fost întreprins la Oradea. El ține cont de anumite particularități ale populației din județul Bihor. Spațiul nu ne permite să-l expunem.

Studii epidemiologice importante în țara noastră au efectuat: Steinbach și colab. (pe 5000 persoane în București), Bruckner, P. Teodorescu și colab. (în comuna Pantelimon) etc.

În studiul longitudinal întreprins de noi pe 100 cazuri de infarct miocardic, în afară de hipercolesterolemia prezentă aproape în totalitatea cazurilor, incidența factorilor de risc s-a prezentat astfel:

— hipertensiunea arterială a fost prezentă aproape la 50% din pacienți, predominînd la femei (83,33% din acestea au fost hipertensive, pe cînd proporția bărbaților hipertensivi a fost de 44,57%);

— un regim alimentar hiperlipidic a fost consemnat la 30% din bolnavi, predominînd la femei (41,6%) față de bărbați (28,4%);

— diabetul zaharat a fost evidențiat la 16% (repartiția pe sexe fiind aproximativ egală);

— sedentarismul s-a semnalat într-o proporție de 46,3%, proporția fiind ceva mai mică la femei;

— obezitatea s-a decelat la 33% din pacienți, cu o distribuție relativ egală între sexe;

— valori crescute ale uricemiei s-au detectat numai la 3% din bolnavi;

— stresul psihic a fost înregistrat la 74% din pacienți, proporția fiind ceva mai mare la bărbați;

— hipotiroida a fost prezentă la 6% din subiecți, predominînd la femei;

— obiceiul de a fuma s-a consemnat la 78% din bărbați și numai la 16,6 % din femei.

Frecvența factorilor de risc la bolnavii tineri (pînă la 45 de ani) cu infarct miocardic a prezentat unele particularități concretizate prin următoarele: rata hipertensiunii arteriale este ceva mai redusă; regimul hiperlipidic este mai frecvent la bărbați și mai rar la femei; lipsa unei hiperuricemii; stresul emoțional este prezent 100%; prezența hipotiroidei în antecedente este mult mai rară.

Expunerea acestor date, evident selectate dintr-o literatură hiperabundentă, remarcă lipsa unei depline unanimități în evaluarea factorilor de risc și necesitatea de a continua studiile prospective în acest domeniu.

În cele ce urmează încercăm să sistematizăm, în mod concluziv, factorii de risc, în conformitate cu datele raportului A.H.A.

Scanned with OKEN Scanner

— **Hipertensiunea arterială.** Riscul pe care îl conferă este direct proporţional cu nivelul tensiunii şi cu prezenţa şi mărimea altor factori de risc asociaţi. Hipertensiunea arterială se întîlneşte la persoane de vîrstă medie sau înaintată, care sînt obeze, consumă alcool, iar femeile folosesc contraceptivele orale.

Riscul acestui factor diminuă prin tratament, chiar cînd e vorba de o hipertensiune arterială uşoară.

Ar mai fi de remarcat faptul că importanţa acestui factor de risc are o pondere mai mare la negri decît la albi (585).

În cardiopatia ischemică experimentală realizată la şobolanii spontan hipertensivi, în comparaţie cu cei normotensivi, intervenţia hipertensiunii arteriale asupra toleranţei inimii depinde de dimensiunea infarctului miocardic experimental. Reducerea toleranţei se remarcă în infarctele mijlocii şi mari, în general, iar în infarctele mici disfuncţia cardiacă se observă numai la animalele spontan hipertensive (248).

Frecvenţa hipertensiunii arteriale se remarcă în proporţii diferite în cardiopatia ischemică: ea este maximă în cardiopatia ischemică însoţită de insuficienţă cardiacă (38,6%), mai puţin frecventă (33,12%) în infarctul miocardic şi cel mai puţin frecventă (27,7%) în *angor pectoris* (329).

— **Lipidele serice.** Constituentul lipidic predominant al leziunii aterosclerotice este colesterolul. Deşi nivelul colesterolului în populaţia generală este influenţat de factorii genetici, nivelul mediu ridicat este considerat, în general, ca fiind de origine alimentară.

Dar, aşa cum se exprimau Vernaut şi Castaigne, azi „colesterolul nu mai este ceea ce era". Important este colesterolul legat de LDL. Aşa cum am mai amintit, cu cît colesterolul legat de HDL este mai mare (aşa cum se constată la femei pînă la menopauză) cu atît riscul cardiopatiei ischemice scade. S-a dovedit că nivelul HDL-colesterolului poate să crească prin: reducerea greutăţii, efort fizic, consum de alcool şi evitarea fumatului (36, 154, 175, 229, 289, 318, 326, 325, 583, 790).

Un nivel crescut al trigliceridelor serice (am notat această eventualitate şi la femeile care folosesc contraceptivele orale) poate să se coreleze cu un risc sporit pentru apariţia cardiopatiei ischemice. Cea mai mare parte a trigliceridelor endogene este transportată de VLDL. Este necesar ca ori de cîte ori constatăm o trigliceridemie crescută să completăm investigaţiile cu determinarea: colesterolemiei, HDL-colesterolului, a glicemiei şi să vedem dacă bolnavul nu este un obez, nu consumă alcool. De asemenea este important să vedem care este conţinutul în estrogeni al contraceptivelor orale (în cazul în care acestea se folosesc).

Dacă la studenţi hiperlipoproteinemiile au fost dominate de tipul II b, la persoanele mai vîrstnice (cadre universitare investigate de R. Vlaicu şi colab. — 792 —) predomină tipul IV (41%), urmat de II b (29%) şi II a (25%). Este interesant să semnalăm că atît în tipul IV cît şi în II b există o tulburare a metabolismului glucidic şi o hipertrigliceridemie. Majoritatea factorilor de risc (hipertensiunea arterială, superponderea, diabetul zaharat etc.) au o predominanţă netă în tipul IV, urmat de tipul II b. Interesant este faptul că incidenţa modificărilor electrocardiografice în hiperlipoproteinemii se corelează cu vîrsta şi sexul; modificările ECG sugestive pentru cardiopatia ischemică se înregistrează cu o frecvenţă maximă în tipul II a la

Scanned with OKEN Scanner

subiecţii sub 40 de ani, iar după vîrsta de 40 de ani la bărbaţi şi 50 de ani la femei modificările se repartizează practic în mod egal la tipurile II a, II b şi IV.

Pe un grup de 1 819 subiecţi (1 047 bărbaţi şi 772 femei) din insula Salamina (Grecia) s-a dozat HDL-colesterolul şi s-a notat o dispersie a lui legată de vîrstă. Cele mai ridicate niveluri ale HDL-colesterolului s-au consemnat la subiecţii cei mai tineri. Nivelurile colesterolului total au fost găsite într-o relaţie inversă cu nivelurile HDL-colesterolului (408).

Coreenii au o alimentaţie bogată în glucide şi sare şi săracă în grăsimi saturate şi proteine animale. Studiile epidemiologice făcute în Coreea şi Belgia au demonstrat că în timp ce HDL-colesterolul este aproape identic la cele două populaţii studiate, nivelul celorlalte grupe de lipoproteine este mai scăzut la coreeni faţă de belgieni (379).

Un studiu făcut pe grupe de populaţii din America de nord („Lipid Research Clinics Program Prevalence Study") concluzionează că nivelul lipidelor plasmatice şi al lipoproteinelor la bărbaţi şi femei variază cu vîrsta. Valori mai ridicate ale colesterolului total se înregistrează la bărbaţi, în comparaţie cu femeile, la vîrsta de 20—50 ani şi concentraţii mai mari ale colesterolului legat de LDL între 20 şi 55 de ani. Între 20 şi 59 de ani colesterolul legat de VLDL are concentraţii similare la ambele sexe. HDL-colesterolul este mai mare la femei decît la bărbaţi. Pentru vîrstele de 20—59 ani trigliceridele sînt în concentraţii mai mari la femeile care folosesc contraceptive orale hormonale (327).

Fumatul şi cafeaua se pare că influenţează lipoporteinele. S-a semnalat (337) că LDL şi colesterolul au fost semnificativ mai mari la persoanele care au fumat şi au consumat 5 sau mai multe ceşti de cafea zilnic, decît la persoanele care nu au fumat şi s-au abţinut de la cafea. Invers, HDL şi colesterolul au fost mai mari la persoanele care nu au fumat sau nu au băut cafea.

Pentru studiul de la Framingham nu există o corelaţie între consumul de cafea şi concentraţia totală a colesterolului. În „Honolulu Heart Study" însă s-a consemnat un nivel mai mare al LDL printre japonezii consumatori de cafea, faţă de neconsumatori.

Studiindu-se incidenţa dislipoproteinemiilor familiale la bolnavii cu boală coronariană s-a concluzionat (796) că influenţa familială asupra concentraţiilor de HDL-colesterol este slabă.

Un studiu în cooperaţie privind fenotipizarea lipoproteinelor în cardiopatia ischemică, vizînd aproape 6 900 persoane, în S.U.A. a demonstrat o medie mai mică a HDL la persoanele cu coronaropatie faţă de cele neafectate. LDL, colesterolul total şi trigliceridele s-au corelat direct cu prezenţa bolii coronariene (115).

La subiecţi cu hiperlipoproteinemie tip IV s-a studiat efectul unui efort fizic (atingerea unei alure ventriculare de 70% din cea maximă, 30 minute, 3 zile pe săptămînă), a unei diete (20% proteine, 40% grăsimi, 40% hidraţi de carbon) sau a ambelor procedee. S-a remarcat o scădere a trigliceridelor (464).

O activitate fizică uşoară spre moderat a condus la o diminuare a trigliceridelor şi o creştere a colesterolului legat de HDL. Apolipoproteina A I nu a fost modificată de efort. Raportul HDL-colesterol/apolipoproteină A I a crescut prin efort (352).

Scanned with OKEN Scanner

Un studiu prospectiv pe 30 de ani a demonstrat că alfa-colesterolul crescut este un important factor de risc pentru cardiopatia ischemică, independent de colesterolul total și alți factori de risc (38).

O corelare inversă s-a constatat între HDL-colesterol și indicii ponderali (greutate, înălțime) atît la copii cît și la adulți, dar corelarea a fost pozitivă cu nivelul trigliceridelor (288).

Apariția unui accident coronarian acut (infarct miocardic) modifică aspectul lipemic al bolnavilor. În primele 72 de ore după infarct se remarcă o reducere puternică a colesterolului, dar scăderea HDL-colesterolului se constată mai tîrziu (zilele 5—7 după debutul bolii) (Shulman și colab. —702 —).

Efectul nociv al acizilor grași liberi se exprimă prin diminuarea performanței ventriculului stîng la pacienții cu dislipemie primară, după un prînz gras. Acest test de încărcare cu lipide are un dublu interes: evidențiază disfuncția ventriculară stîngă într-o cardiopatie ischemică inaparentă clinic și electrocardiografic și dezvăluie mecanismul patogenic al acțiunii acizilor grași liberi asupra miocardului ischemic (603).

Încercările de a influența dislipidemiile prin tratament sînt interesante. Printr-o dietă corespunzătoare și clofibrat tipul III de hiperlipoproteinemie a fost influențat favorabil (a scăzut nivelul plasmatic al trigliceridelor și colesterolului, a crescut HDL-colesterolul, iar concentrația plasmatică a apoproteinelor A I și A II se mărește) (236).

Un efect favorabil au demonstrat fosfolipidele esențiale (preparatul Lipostabil) asupra hiperlipoproteinemiilor esențiale (tipul II și IV) cu condiția ca medicamentul să se administreze în doză convenabilă (9 capsule pe zi) și un timp suficient de lung (602).

Se amintește foarte frecvent, cînd este vorba de relația dintre consumul de grăsimi saturate și morbiditatea și mortalitatea prin cardiopatie ischemică de studiul finlandez din două spitale de boli mintale din apropiere de Helsinki, făcut în perioada 1959—1971. Înlocuirea totală a grăsimilor prin uleiuri vegetale în dietele acestor spitale a fost urmată de o reducere substanțială a mortalității prin cardiopatie ischemică. Mortalitatea generală a scăzut de asemenea, dar modificările de dietă nu au influențat în mod net alte cauze de moarte în afară de cardiopatia ischemică (765).

O dietă hipolipemică asociată la Colestipol (o rășină sintetică anionică ce leagă acizii biliari în intestin și reduce absorbția lor) s-a demonstrat a avea efecte benefice (într-un studiu extins pe 7 ani) asupra tipului II de hiperlipoproteinemie familială (414).

Impactul *bypass*-ului ileal parțial asupra lipoproteinelor plasmatice s-a concretizat prin tendința de normalizare a lipidelor și lipoproteinelor plasmatice, cu scăderea marcată a LDL-colesterolului și lipsa influențării LDH-colesterolului (525). Noi nu sîntem partizanii unor asemenea intervenții chirurgicale, care ni se par exagerări cu riscuri prea mari față de beneficiile pe care le aduc.

— **Diabetul zaharat.** Se asociază în mod comun cu: obezitatea, hipertrigliceridemia, hipertensiunea arterială, LDL-colesterolul crescut și HDL scăzut. Se apreciază că bărbatul diabetic are șansa de a face de două ori mai frecvent coronaropatie decît nediabeticul; șansa la femeia diabetică este de trei ori mai mare decît la cea nediabetică.

Scanned with OKEN Scanner

Combaterea exclusivă a diabetului nu oferă, se pare, posibilitatea de a reduce riscul sechelelor vasculare. Se impune, în atare împrejurări, şi controlarea altor factori de risc asociaţi.

Riscul cardiopatiei ischemice la diabetici are unele particularităţi, care ţin de rasă. Astfel în „WHO Multinational Study of Arterial Disease in Diabetes" s-a remarcat faptul că anomaliile ECG (interpretate conform Codului Minnesota) erau mai frecvent constatate la femeile albe diabetice, decît la diabeticele negre, dar în acelaşi timp femeile albe erau mai hiperponderale şi aveau o medie a colesterolemiei mai crescută decît femeile diabetice negre. La bărbaţi nu au fost diferenţe în privinţa procentajului modificărilor ECG, dar deşi la diabeticii albi tensiunea arterială sistolică era mai mare faţă de diabeticii negri şi erau mai hiperponderali, nu au existat diferenţe semnificative în privinţa colesterolemiei (266).

Diabeticii coronarieni ar reprezenta (după Leon şi Mincu — 435 —) o proporţie de 25,3% din diabetici, iar cardiopatia ischemică (*angor pectoris* şi infarct miocardic) potrivit opiniei lui Pavel şi Pieptea (citaţi de Leon şi Mincu — 435 —) ar fi de 4 ori mai frecventă la diabetici decît la nediabetici. Modificările ECG caracteristice ar apare la diabetici cu un deceniu mai devreme la bărbaţi faţă de femei.

În primii 20 de ani ai studiului de la Framingham o proporţie de 6% din femei şi 8% din bărbaţi au fost diagnosticaţi ca diabetici. Incidenţa bolilor cardiovasculare a fost de două ori mai mare printre bărbaţii diabetici faţă de nediabetici şi de 3 ori mai mare printre femeile diabetice faţă de nediabetice. Avîndu-se în vedere factorii de risc majori (hipertensiunea arterială, hiperlipemia şi fumatul de ţigarete) rezultă — potrivit părerii lui Kannel şi Mc Gee (374) — că diabeticii nu ar fi mai vulnerabili la factorii de risc decît nediabeticii. Recent Societatea americană de Cardiologie include printre factorii de risc majori şi diabetul zaharat.

Infarctul miocardic s-a diagnosticat necropsic la 18,27% din diabeticii autopsiaţi (738).

Riscul unor evenimente coronariene devine maxim cînd diabetul zaharat se asociază cu alţi factori cum ar fi: vîrsta, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia şi fumatul de ţigarete, existînd în concepţia lui Ostrander şi Lamphier (574) o acţiune sinergică a tuturor acestor factori.

Am vrea să încheiem aceste succinte noţiuni despre impactul diabetului zaharat cu coronaropatia amintind că utilizarea sporită a glucidelor miocardice poate să fie benefică la bolnavii cu această afecţiune. Interesante ni se par cercetările întreprinse de Bergman şi colab. (49) privind experimentarea unui drog UK 25842 (L-hidroxifenilglicina), care a demonstrat, pe lîngă utilizarea sporită a glucidelor, o scădere a consumului de oxigen de către miocard şi un prag anginos crescut la *pacing*-ul atrial.

— **Fumatul de ţigarete.** Conform raportului AHA, modalităţile de intervenţie ale fumatului în procesul de aterogeneză s-ar concretiza prin: afectarea adezivităţii plachetare şi a endoteliului arterial; creşterea susceptibilităţii ventriculare pentru disritmii; afectarea transportului şi utilizării oxigenului, a alurii ventriculare şi a tensiunii arteriale.

La aceste efecte, cercetările întreprinse de Farrel şi colab. (239) adaugă şi o creştere semnificativă a acizilor graşi liberi.

Se consideră că, în general, severitatea cardiopatiei ischemice e direct proporţională cu numărul de ţigarete fumate zilnic.

Scanned with OKEN Scanner

Fumatul de ţigarete (asociat cu antecedente familiale încărcate de cardiopatie ischemică) la tineri trebuie considerat ca avînd o puternică valoare predictivă pentru instalarea unei cardiopatii ischemice la subiecţi în vîrstă pînă la 50 de ani (conform cercetărilor întreprinse de Chessebro, Fuster şi colab. — 124 —).

Este bine să precizăm faptul că diminuarea performanţei de efort la bolnavii care fac angor stabil nu este numai rezultatul nicotinei sau al oxidului de carbon din ţigarete, ci şi al celorlalte componente din tutun, aşa cum a demonstrat Aronow (18).

Sînt foarte controversate şi cercetările privind efectul benefic al părăsirii obiceiului de a fuma. Dacă mulţi autori susţin acest efect, Friedman şi Siegelaub (259) pe un lot de 3 825 de persoane care au abandonat fumatul ajung la concluzia că, în afara unei mici creşteri în greutate şi a unei augmentări a nivelului uricemiei, părăsirea fumatului nu pare să modifice esenţial riscul cardiopatiei ischemice.

Fumatul de ţigarete s-a corelat invers cu HDL, dar aceste lipoproteine cu densitate mare se pare că nu se corelează cu consumul de alcool, de ceai, cu activitate fizică. Consumul moderat de cafea, de asemenea, nu se corelează cu nivelul HDL (463).

— **Dieta.** În raportul AHA se precizează că vegetarienii au o lipemie scăzută sub media generală şi, în acelaşi timp, au o incidenţă mult mai mică a cardiopatiei ischemice. La animale s-a demonstrat o regresiune a procesului de aterogeneză (lucru amintit de noi şi în altă parte a cărţii) în urma modificării dietei, dar acest lucru nu a putut fi dovedit încă la om. În privinţa zahărului se susţine că un consum simplu al lui nu s-ar corela direct cu aterogeneza. Rolul protector al fibrelor ar fi conjunctural.

Deosebit de interesant ni se pare raportul comitetului de nutriţie AHA privind dieta în cardiopatia ischemică, raport publicat în aprilie 1982.

La factorii de risc majori din cardiopatia ischemică (hipercolesterolemie, hipertensiune arterială şi fumat), comitetul adaugă încă doi (diabetul zaharat şi obezitatea marcată).

În privinţa lipoproteinelor se scoate în evidenţă rolul aterogen al celor cu densitate scăzută (LDL) în timp ce creşterea VLDL se semnalează la bolnavii cu hipertrigliceridemie. Lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL) realizează o relaţie inversă între concentraţia lor şi riscul pentru cardiopatia ischemică.

În mod practic dieta recomandată de AHA prevede o reducere a grăsimilor saturate la mai puţin de 10% din totalul caloriilor. Pentru cei cu greutate normală grăsimile saturate pot fi înlocuite prin grăsimi nesaturate şi hidrocarbonate complexe. Acizii graşi ai grăsimilor nesaturate pot fi mononesaturaţi (reprezentant principal fiind acidul oleic) şi polinesaturaţi (acidul linoleic fiind reprezentant major). AHA nu recomandă o creştere a acizilor graşi mononesaturaţi (folosiţi în exces în alimentaţia populaţiei din bazinul mediteranean), ci a celor polinesaturaţi.

Prin reducerea grăsimilor la maximum 30%, glucidele trebuie crescute la 45—55% din totalul caloriilor şi ele se recomandă a fi luate cu prioritate din vegetale, fasole, cereale, unele fructe.

Nivelul colesterolului din alimente trebuie scăzut astfel încît el să reprezinte mai puţin de 300 mg/zi (actualmente în S.U.A. prin scăderea consumului de ouă colesterolul ingerat zilnic reprezintă în medie 450—500 mg/zi).

Scanned with OKEN Scanner

Dieta trebuie să țină cont de realizarea unei greutăți corporale normale, deoarece excesul de greutate se asociază cu: creșterea VLDL, cu o creștere moderată a LDL, o scădere a HDL, hipertensiune arterială și diabet zaharat.

În privința relațiilor dintre dietă și cardiopatia ischemică se evidențiază: rolul aterogen al colesterolului plasmatic și al LDL, rolul benefic al HDL, așa cum rezultă din diverse studii epidemiologice (ca de pildă *Pooling Project* în S.U.A.). Se apreciază că pentru adult nivelul colesterolului plasmatic ideal este de 130—190 mg%. Nu este suficient ca prin dietă că corijăm creșterea colesterolemiei; vor fi combătuți concomitent și ceilalți factori de risc (fumatul, HTA, diabetul zaharat). Să nu uităm că există o hiperlipidemie genetică; hipercolesterolemia familială (asociată cu creșteri mari ale LDL și apariția unei cardiopatii ischemice prematură); hiperlipemia familială combinată (LDL și VLDL sînt crescute); dislipoproteinemia familială (cu prezența lipoproteinei anormale, β—VLDL) și hipercolesterolemia poligenică (în care terapia medicamentoasă este eficace).

Raportul AHA semnalează corelația dintre regimul bogat în grăsimi și apariția aterosclerozei și aduce ca argumente o serie de studii pe care le amintim și noi (studiul pe 21 000 locuitori din 15 țări, studiul epidemiologic din 7 țări, studiul Ni-Hon-San — făcut pe japonezii din Japonia, Honolulu și San Francisco —, studiul adventiștilor de ziua a șaptea, studiul *Western Electric* etc.).

Dieta stabilită de AHA cu scăderea grăsimilor totale și a colesterolului este argumentată de următoarele elemente:

— dieta este adecvată, proteinele pot fi luate din lapte smîntînit, pește, carne de pasăre, vegetale;

— regimul dietetic induce scăderea lipemiei și diminuă riscul cardiopatiei ischemice;

— scăderea colesterolemiei trebuie conjugată cu combaterea și a celorlalți factori de risc;

— dieta poate să reducă greutatea corporală cu efectele benefice pe care le-am amintit;

— colesterolul crește cu vîrsta și această creștere dependentă de vîrstă poate fi diminuată prin regim alimentar;

— în hiperlipidemiile genetice dieta singură chiar poate să scadă nivelul lipidelor și prin aceasta să diminue riscul pentru cardiopatia ischemică;

— grăsimile polinesaturate, care actualmente reprezintă 5—6% din caloriile populației din S.U.A. trebuie crescute la 10%; o creștere mai mare (de pildă 15—20% din calorii) a lor nu se recomandă deoarece:

- nu toată populația poate consuma acest procent de grăsimi timp de ani de zile;
- se poate observa o creștere în greutate;
- crește riscul pentru calculi biliari;
- ar avea rol carcinogenetic (demonstrat la animale);
- poate să altereze compoziția membranelor celulare;

— în privința raportului dintre dieta AHA, colesterolul plasmatic scăzut și cancer, s-a constatat (în Anglia) că cei ce mor de cancer al colonului au o colesterolemie scăzută; se pare că această constatare este valabilă pentru bărbați, dar nu și pentru femei; în S.U.A. studiul făcut de *Pooling Project* nu a verificat această asociere;

Scanned with OKEN Scanner

— dieta AHA trebuie folosită din copilărie, la copiii selecționați ca purtători ai unor factori de risc pentru ateroscleroză;

— sodiul trebuie redus în dietă din cauza relațiilor lui cu hipertensiunea arterială.

Comitetul recomandă dieta atît în scopul unei profilaxii primare cît și secundare.

— **Obezitatea.** S-a constatat că o dietă săracă în grăsimi saturate și colesterol conduce adesea la reducerea greutății corporale, care ameliorează nivelul tuturor factorilor de risc, cu excepția fumatului de țigarete. Astfel, reducerea superponderii corporale scade nivelul hipertensiunii arteriale, al hiperlipemiei și normalizează toleranța deficitară la glucoză.

— **Sedentarismul.** S-a stabilit că efortul fizic poate să crească capacitatea funcțională a aparatului cardio-vascular și, în același timp, să scadă nevoia în oxigen a miocardului.

Cheltuiala energetică profesională, apreciată printr-un test de efort, a ocazionat constatarea potrivit căreia subiecții cu nivelul cel mai scăzut al acestor cheltuieli sînt și purtătorii cei mai frecvenți ai factorilor de risc coronarian (709).

S-a discutat și se discută încă mult, în legătură cu efortul fizic și repercusiunile lui asupra aparatului cardiovascular la sportivi. Nu este lipsit de interes să amintim faptul că s-au comunicat infarcte miocardice și la sportivi (178), dar destul de rar. În 12 cazuri, la care s-a semnalat infarctul miocardic, era vorba de bărbați sub 40 de ani. Examenul coronarografic a fost absolut normal la 4 bolnavi sugerînd ca ipoteze: tromboza secundară, spasmul coronarian și tulburări ale hidrolizei ATP. Noi credem, așa cum vom arăta în altă parte, în patogenia spasmului în infarctul miocardic, dar considerăm că este util să adăugăm printre factorii etiopatogenici și rickettsiozele.

Legat tot de efortul la sportivi amintim influențarea pozitivă a hemodinamicii cardio-vasculare prin înot. Acest sport antrenează foarte multe grupe musculare. El a fost folosit și la reantrenamentul bolnavilor cu infarct miocardic, dar se avertizează (472) că, prin costul de energie relativ ridicat și posibilitatea, uneori redusă, de a identifica simptomele ischemice, se recomandă prudență în special la cardiacii care nu stăpînesc bine acest gen de sport.

— **Cafeaua.** Au existat (și încă mai există) opinii divergente asupra considerării folosirii cafelei, în alimentație, ca factor de risc coronarian.

Prof. C. C. Iliescu recomanda cafeaua la coronarieni și nu uita să amintească rolul său ca vasodilatator coronarian, cerebral și renal. Alți autori leagă tulburările de excitabilitate a inimii de uzul sau abuzul de cafea, iar alții consideră cafeaua ca participînd la procesul de aterogeneză.

În raportul AHA se consemnează faptul că folosirea cafelei ar putea contribui la apariția cardiopatiei ischemice prin modificările tranzitorii de ordin hemodinamic. Se pare însă că nu cafeaua, ci țigările care se folosesc (și la cafea) ar crește riscul coronaropatiei.

— **Alcoolul.** Folosit cu moderație (dar nu sub formă de băuturi concentrate) alcoolul crește colesterolul „bun", cel legat de HDL, opunîndu-se în acest fel aterogenezei. Nu trebuie să uităm însă că folosirea lui (și mai ales în exces sau sub formă de băuturi concentrate) poate conduce la:

apariția hipertensiunii arteriale, a hipertrigliceridemiei, a cancerului și cirozei hepatice, a pancreatitei. De asemenea el poate leza miocardul și poate induce o serie de disritmii.

Se consideră că folosirea cronică a alcoolului poate determina efectele negative amintite în condițiile unei deficiențe enzimatice genetice. Florențiu și colab. (249) au publicat 14 cazuri de cardiopatie ischemică (din care 7 cu infarct miocardic) la tineri (sub 40 de ani) cu factori de risc reduși, dar mari consumatori de băuturi alcoolice. Ei avansează ideea inexistenței deficitului enzimatic genetic, pentru a explica faptul că într-o regiune viticolă importantă (cum este județul Vrancea) miocardopatia cronică etilică este rară.

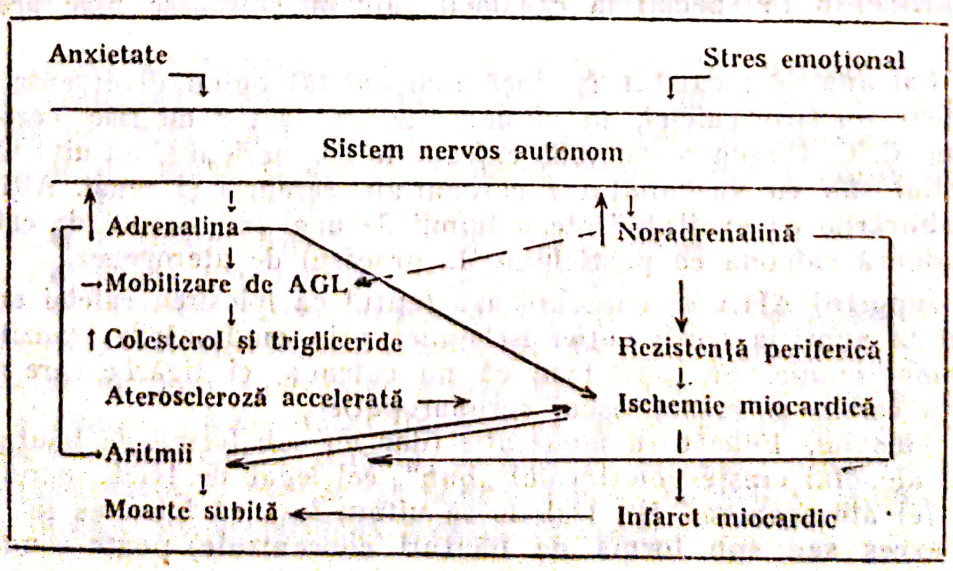
Un studiu pe 800 subiecți în statul Ohio (S.U.A.) a demonstrat că, deși există o ușoară asociație între consumul de alcool și nivelul (crescut) al HDL-colesterolului, apar alți factori de risc ai cardiopatiei ischemice odată cu consumul de alcool (535).

— **Contraceptivele orale.** Nu vom insista asupra rolului lor (am făcut acest lucru în altă parte). Vom reaminti doar că folosirea lor concură la apariția hipertensiunii arteriale, a hipertrigliceridemiei și a unui deficit al toleranței la glucoză.

— **Factorii psiho-sociali.** Majoritatea autorilor implică tipul A de comportament (persoane cu un simț supradezvoltat al urgenței, al conducerii și al competitivității) ca un factor de risc coronarian. Prezența stresului psihic noi am decelat-o la toți bolnavii cu infarct miocardic survenit pînă la vîrsta de 45 de ani. Există discuții dacă și în ce măsură catecolaminele crescute (responsabile în cercetările lui Desmirovič și colab. — 187 — de fenomenele de nevroză cardiacă) pot fi considerate ca niște manifestări premonitorii ale unui infarct miocardic. În concepția autorilor, spre deosebire de opinia lui Karassi, infarctul miocardic acut nu duce în mod inevitabil la creșterea catecolaminelor.

Între anxietate, stres și cardiopatia ischemică există o legătură figurată în modelul lui Rosenfeld, pe care îl redăm în schema nr. 1 (234).

Schema nr. 1



Scanned with OKEN Scanner

— **Factori de mediu nediscreționari.** Contribuția acestor factori (apa dură, urmele de metale, clima, poluarea aerului etc.) la inducerea cardiopatiei ischemice este controversată.

În privința apei dure dispunem de o cercetare românească (399) făcută pe un grup de persoane dintr-o zonă cu apă dură (25,8 grade germane) în comparație cu un grup de persoane dintr-o zonă cu duritatea apei de 5,8 grade germane. Aspectul electrocardiografic a fost normal la 72,92% din primul grup (și patologic la 22,08%), pe cînd în al doilea grup traseul electric a fost normal la 68,4% din pacienți (și patologic la 31,6%). A existat în general o corelație între modificările ECG și modificările lipemiei și colesterolemiei.

— **Alți factori de risc sau etiopatogenici mai mari**

● *Hipotiroidia* (frustă, latentă sau manifestă) pare a constitui un factor de risc important, care prin creșterea adezivității plachetare, a colesterolemiei și a altor factori determină apariția și dezvoltarea aterosclerozei și trombozelor coronariene (116).

● *Cardiomiopatia obstructivă.* Deși s-a semnalat în general un aspect normal al coronarografiei la bolnavii cu această afecțiune sînt comunicate în literatură cazuri, puține, în care o cardiomiopatie obstructivă a fost întovărășită de o stenoză coronariană semnificativă (>70%) la angiografia coronariană (520). Se pare că asocierea celor 2 afecțiuni e fortuită. Atitudinea terapeutică cea mai logică ar părea să fie, în cazul eșecului β—blocantelor, o intervenție chirurgicală constînd în *bypass* aorto-coronarian concomitent cu o miomectomie.

● *Radioterapia.* A fost incriminată excepțional de rar în producerea unei stenoze coronariene. S-au comunicat 14 observații în literatura de specialitate (549). Se semnalează practicarea unui *bypass* aorto-coronarian, în 4 cazuri, fără dificultate tehnică majoră. Prezența coronaropatiei nu trebuie să modifice protocoalele de radioterapie mediastinală, dar impune combaterea factorilor de risc în timpul iradierii și în special normalizarea nivelului lipidelor.

● *Psoriazisul.* Există incertitudini privind încadrarea acestei afecțiuni printre factorii de risc. Overton și colab. (575) se întreabă dacă prevalența mai mare (9%) a psoriazisului printre pacienții cu infarct miocardic, față de populația generală (incidența ar fi de 2% în Franța și de 1,8% în S.U.A.) nu ar face din această afecțiune dermatologică un factor de risc.

● *Radiația atomică.* Studii făcute pe un mare lot de supraviețuitori ai atacului atomic de la Hiroshima și Nagasaki au decelat 714 cazuri de cardiopatie ischemică. S-a constatat că atît frecvența cardiopatiei ischemice cît și a accidentelor vasculare cerebrale a fost mai mare la femeile grav expuse la Hiroshima. Pentru a invoca rolul radiației atomice se semnalează faptul că acești bolnavi nu au avut și alți factori de risc în exces. Mai mult chiar incidența hipertensiunii arteriale a fost mai mică printre coronarieni (645).

● *Lupusul eritematos diseminat.* Există autori care reține o posibilă intervenție a acestei afecțiuni în introducerea unui infarct miocardic (203). O atingere a marilor trunchiuri coronariene în boala lupică s-a semnalat relativ recent, dar cazurile publicate se remarcă prin raritatea lor deosebită. S-au emis 3 ipoteze care ar explica intervenția acestei colagenoze în apariția infarctului miocardic: 1) o atingere coronariană lupică (pentru care

ar pleda aspectul histologic); 2) rolul unei ateroscleroze banale; 3) rolul, în special, al corticoterapiei (care ar acționa fie favorizînd dezvoltarea unei hipertensiuni arteriale și apoi a unei cardiopatii hipertensive și ischemice, fie printr-o acțiune trombozantă directă).

● *Hiperuricemia.* Nu există un acord al opiniilor în privința considerării nivelului crescut al acidului uric ca un factor de risc în cardiopatia ischemică. Un foarte interesant studiu *(Chicago Heart Association Detection in Industry)* a fost practicat pe 24 997 funcționari (593) pentru a se analiza asocierea dintre uricemie și prevalența anomaliilor electrocardiografice. S-a conchis că pentru bărbați asocierea dintre uricemie și prevalența anomaliilor ECG și mortalitate pare a fi secundară față de asociația dintre acidul uric și alți factori de risc. Pentru femei, totuși, asocierea nu ar putea fi explicată prin alți factori de risc. Trebuie să ținem cont de faptul că tratamentul cu diuretice în hipertensiunea arterială (factor de risc major) induce o hiperuricemie.

Este de la sine înțeles că odată stabilit „profilul riscului coronarian" vom apela la toate mijloacele necesare (privind stilul de viață, dieta, drogurile) pentru a combate toți factorii de risc decelați. Ni se par interesante sfaturile cu care se încheie raportul AHA și anume că medicii ei înșiși să nu fumeze, să mănînce rațional, să-și mențină o greutate corporală optimă și să facă efort fizic în mod regulat.

După această, totuși, succintă expunere a factorilor de risc coronarian este, poate, cazul să ne întrebăm care sînt factorii majori de risc coronarian (sau factorii „operativi" cum îi numește Stamler). Ei au fost popularizați și de OMS și s-ar rezuma astfel: 1) dieta bogată în colesterol și grăsimi saturate; 2) hipercolesterolemia (dependentă de dietă); 3) hipertensiunea arterială; 4) fumatul de țigarete.

E. PROGRESE ÎN EFORTUL DE ELUCIDARE A ATEROGENEZEI

În 1978, cu ocazia aniversării a 30 de ani de la înființarea Institutului național american pentru studiul inimii, plămînului și sîngelui, Jeremiah Stammler, personalitate celebră în domeniul epidemiologiei bolilor cardiovasculare, afirma că ne găsim într-un moment al aniversărilor (717). Într-adevăr în urmă cu 70 de ani Ignatowski produsese pentru prima dată, în mod experimental, ateroscleroză la iepuri prin hrănirea acestora cu carne, lapte și ouă. Se împlineau, de asemenea, 65 de ani de cînd Anicikov demonstrase că leziunile constatate rezultă din lipidele (colesterol și grăsimi) din produsele animale ingerate și din hipercolesterolemia indusă de acestea. Se reamintea, în plus, scurgerea a 30 de ani de la primul Congres al Consiliului aterosclerozei, care a avut loc la Chicago și 20 de ani de la primele date prospective asupra factorilor de risc coronarian (provenite din experiențele de la Albany, Framingham și Los Angeles).

Evident cercetările în domeniul aterosclerozei continuă și azi încercăm să ne lămurim anumite lucruri necunoscute sau obscure în prezent, dar trebuie să recunoaștem că încă mai sînt multe incertitudini în procesul de constituire a aterosclerozei, care reprezintă în peste 90% din cazuri substratul anatomic al cardiopatiei ischemice.

Scanned with OKEN Scanner

Există la ora actuală un acord asupra faptului că ateroscleroza este o boală plurietiologică, iar prevenirea ei impune o serie de intervenții pe diferite linii. Riscul genetic al acestui proces patologic cu o lungă perioadă de „incubație" (dacă ne putem exprima așa) este un fapt bine cunoscut, dar factorii de mediu sînt tot atît de importanți. Făcînd o sistematizare a factorilor de risc implicați în inducerea aterosclerozei coronariene, Steinberg (728) îi amintește în următoarea ordine: 1) hiperlipoproteinemia; 2) hipertensiunea arterială; 3) fumatul de țigarete; 4) diabetul zaharat; 5) obezitatea; 6) vîrsta ; 7) sexul; 8) nivelul scăzut al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL).

Ipoteza lezării parietale pare a fi tot mai mult acceptată și secvențele ei s-ar exprima, pe scurt, astfel (728): lezarea endotelială (realizată prin: factori hemodinamici, metaboliți, hormoni, toxine, viruși); agregare plachetară și eliberare de factori proliferativi; formarea de prostaglandină și eliberare de tromboxan — prostaciclină; penetrarea lipoproteinelor plasmatice; refacerea celulei endoteliale.

În opinia lui G. V. R. Born (Londra) se pare că există un consens potrivit căruia infarctul miocardic este precedat de un blocaj acut în trunchiul arterial coronarian; trombusul poate fi evidențiat la necropsie, iar depunerea de fibrină are loc la scurt timp după episodul acut. Factorul de precipitare invocat și admis, în general, îl reprezintă cedarea unei plăci ateromatoase cu hemoragie consecutivă în peretele vascular, urmată de tromboză (21). Didisheim a arătat, la congresul european de Cardiologie de la Paris (1980) că turbulența joacă un rol important în patogeneza aterosclerozei, atunci cînd factorii umorali sînt absenți în peretele vascular. El a realizat un șunt arterial de teflon la șoareci și a concluzionat că tromboza indusă prin inserția unei sonde fine prin peretele de teflon nu s-a deosebit de cea realizată prin stimularea mecanică sau electrică într-o arteră intactă.

În procesul de aterogeneză este implicat tromboxanul A_2 cu rol deosebit în agregarea plachetară și vasoconstricția arterială. El este format din trombocite pornind de la un cicloperoxid al acidului arahidoinc (PGG_2). Același cicloperoxid poate fi convertit, pe o altă cale, în prostaciclină (PGI_2) care are un rol opus față de tromboxan, adică inhibă agregarea plachetară și favorizează vasodilatația. Sinzigen și Silberbaner (22) au demonstrat că sinteza prostaciclinei (descoperită de Moncada în 1976) este redusă la pacienții cu ateroscleroză avansată.

În angina Prinzmetal tromboxanul B_2 (metabolitul stabil al tromboxanului A_2) se secretă în cantitate crescută în mod semnificativ în timpul și la sfîrșitul accesului anginos provocat, așa cum se știe și însoțește spasmul arterial. Dispunem de metode de dozaj radioimunologic, care atestă acest lucru.

Inhibiția prostaglandinelor vasoconstrictoare s-ar realiza prin aspirină, dar azi este știut că o doză de aspirină zilnică mai mare de 375—500 mg inhibă și prostaciclina. Ideea de a utiliza prostaciclina pentru calitățile ei vasodilatatoare în terapia arteriopatiilor periferice a revenit unor cercetători din Cracovia care, perfuzînd intraarterial prostaciclină la bolnavi cu arteriopatie aterosclerotică periferică, au obținut o ameliorare notabilă în peste 50% din cazuri, persistentă și după 6 luni. Se pare că durerea de repaus poate să cedeze în cîteva zile și se semnalează și ameliorări (chiar vindecări) ale necrozei, ale ulcerelor ischemice.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acesta umoral explică de ce trombuşii se formează în locurile denudate, dar nu şi la nivelul endoteliului intact.

Se pare însă că lipoproteinele plasmatice pot pătrunde în peretele arterial chiar cînd endoteliul este intact. Se presupune că lipoproteinele pot ele însele să lezeze endoteliul şi să favorizeze agregarea plachetară. Aceste explicaţii pot lega uşor ipoteza „infiltrării lipidice" de ipoteza „lezării endoteliale şi a agregării plachetare".

S-a emis şi o ipoteză a dinamicii eritrocitare în care activator ar fi ADP (eliberat de eritrocite), dar lucrări recente pun în dubiu acest mecanism.

S-a demonstrat, de asemenea, că elastina din peretele arterial este lezată şi că elastaza ar fi responsabilă de acest fenomen. M. Rabaud a izolat o Ig G specifică din elastaza pancreatică porcină; acest fapt ar putea permite să se prepare un inhibator al elastazei la om.

Proliferarea celulelor musculare netede a fost demonstrată de unii autori în ateroscleroză. Aceste celule pot să crească în culturi şi să reacţioneze la lipoproteine, anoxie, hormoni etc.

Se presupune că atît trombocitele cît şi virusii pot să conţină şi să pună în libertate un factor puternic, care ar fi mitogen pentru celulele musculare netede. J. Larrue a arătat că sinteza prostaciclinei poate să fie făcută şi de celulele musculare netede, dar ea e inhibată în aterogeneză.

Progresele obţinute în ultimii ani în domeniul structurii şi metabolismului lipoptoteinelor sînt considerabile. Steinberg (728) a făcut o succintă trecere în revistă a achiziţiilor din ultimii 30 de ani în acest domeniu. Astfel în 1948 se cunoşteau ca lipoproteine plasmatice clasele α şi β, iar despre apoproteine nu existau date.

Lipoproteinele plasmatice cunoscute în 1978 sînt următoarele:

Clasa	*Apoproteine*
VLDL	apo A—I
IDL	apo A—II
LDL	apo B
HDL_1	apo C—I
HDL_{2a}	apo C—II
HSL_{2b}	apo $C—III_0$
HDL_3	apo $C—III_1$
HDL_c	apo $C—III_2$
Lp (a)	apo D
Lp x	apo E—I
	apo E—II
	apo E—III

Redăm în tabelul I sinteza, constituţia, densitatea şi greutatea moleculară a diferitelor clase de proteine.

În privinţa apoproteinelor se pare că există diferenţe legate de rasă. Tyroler şi colab. (767) au studiat dispersia a 3 apoproteine majore (Apo A—I, A—II şi C—II) la 318 bărbaţi şi femei albi şi negri din districtul Evans (statul Georgia, S.U.A.) şi au constatat o frecvenţă mai mare a APO A—I (dar nu şi Apo A—II) la negri faţă de albi şi la femei faţă de bărbaţi. Concentraţiile Apo C—II au fost mai scăzute la negri decît la albi (atît la bărbaţi cît şi la femei). Colesterolul legat de lipoproteinele cu densitate mică are o concentraţie mai mare la albi, pe cînd la negri predomină colesterolul legat de HDL.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Caracteristici	*Chilomicroni*	*VLDL*	*LDL*	*HDL*
Sinteză	În intestin pornind de la trigliceride de origine exogenă	În intestin și ficat, pornind de la glucide	În ficat și celule periferice (fibroblaști, celule musculare netede)	În ficat și intestin, plecînd de la componentele de suprafață chilomicroni și VLDL
Conținutul în apoproteine (APO)	Predominante A I B C (I, II, III) A II Altele E	B C (I, II, III) A (I, II) D E	B C (I, II, III)	A (I, II) C (I, II, III) D E
Densitate	<0,95	0,95—1,006	1,006—1,063	1,063—1,210
Presiune moleculară	$>0,5\times10^9$	5×10^6 a 10×10^6	$2,7\times10^6$ a $4,8\times10^6$	$1,8\times10^5$ a $3,6\times10^5$
Conținutul în lipide	Predominante — Trigliceride (de origine exogenă) Fosfolipide Altele — Colesterol liber Ester de colesterol	— Trigliceride (origine endogenă) Fosfolipide — Colesterol liber Esteri de colesterol	— Esteri de colesterol Fosfolipide Colesterol liber — Trigliceride (de origine endogenă)	— Fosfolipide Esteri de colesterol Colesterol liber — Trigliceride (de origine endogenă)

Se știe că lipidele sînt insolubile în plasmă, dacă nu sînt legate de o proteină transportoare sub forma unui complex lipoproteinic. Colesterolul este transportat de LDL și HDL. Fracțiunile proteinice cele mai caracteristice sînt: pentru LDL apoproteina B, iar pentru HDL apoproteinele A I și A II. LDL aduce colesterolul la țesuturi pentru a servi la sinteze metabolice, iar HDL aduce la ficat colesterolul nefolosit. LDL transportă colesterolul „rău" și prin aceasta intervine în procesul de aterogeneză. Colesterolul legat de HDL este colesterol „bun". Cu cît nivelul HDL este mai mare cu atît riscul coronarian este mai mic. Nivelul HDL este mai ridicat la femeie, înainte de menopauză, decît la bărbat.

S-a constatat că bolnavii care au avut un infarct miocardic prezintă un nivel de HDL și apoproteine A I mai scăzut decît sănătoșii, și un nivel de apoproteine B mai ridicat. Scăderea HDL în cardiopatia ischemică scade capacitatea de „epurare" a colesterolului din țesuturi, favorizînd acumularea și formarea și dezvoltarea ateromului (206).

Astăzi dispunem de o serie întreagă de cunoștințe privind aceste lipoproteine plasmatice. Vom face o foarte succintă enumerare: azi știm că VLDL și HDL sînt secretate de ficat și de intestin; VLDL se poate transforma în IDL („remanent"), acesta în LDL și LDL în HDL; cunoaștem mai mult

Scanned with OKEN Scanner

despre transportul acizilor graşi, despre unele enzime (lipoproteinlipaza, hepaticlipaza, lecitin-colesterol-aciltransferaza), despre funcţia de activator a apoproteinelor (C—II, A—I, E), despre degradarea periferică a LDL, despre mecanismul de receptor cu înaltă afinitate a unor apoproteine (apo B, apo E) etc.

Apoproteina A—I activează lecitin-colesterol-aciltransferaza. Apoproteina E creşte considerabil la animalele hrănite cu o dietă bogată în colesterol. Trigliceridele din chilomicroni şi VLDL sînt îndepărtate în capilare de lipoproteinlipaza, care e strîns legată de celulele endoteliale.

Degradarea VLDL conduce la apariţia unei lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) sau „remanentă". Aceasta se acumulează în sîngele bolnavilor cu tipul III (Fredrickson) de hiperlipoproteinemie şi este puternic aterogenă. Produsul final al degradării VLDL este LDL, cărăuşul principal al colesterolului în plasmă. La ora actuală ştim că LDL este degradat predominant în ţesuturile periferice şi nu în ficat, cum se credea înainte.

Se prezumă că HDL poate să constituie un cărăuş important, iar rolul său protector s-ar explica prin faptul că inhibă fixarea celulară a LDL. În felul acesta, HDL poate să scadă rata intrării colesterolului în celule (pe calea LDL) şi să crească rata eliberării colesterolului din celule. Se pare totuşi că receptorii cu înaltă afinitate pentru LDL, de la suprafaţa celulelor, sînt distincţi de cei care leagă HDL (439, 766).

S-a emis şi ipoteza potrivit căreia rolul protector, în aterogeneză, al HDL s-ar explica şi prin funcţia de curăţire, pe care ar exercita-o în timpul lipolizei intravasculare a chilomicronilor şi a VLDL. În funcţie de cantitatea de HDL se explică nivelul deşeurilor depozitate în celulele reticuloendoteliale (inclusiv macrofagele din pereţii arteriali) (439; 766).

Un studiu histologic făcut la pacienţi cu hiperlipoproteinemie tip III (Schwartz şi colab.) a documentat faptul că plăcile aterosclerotice se remarcă printr-un număr crescut de celule spumoase, conţinînd apolipoproteine A I, A II, C I, C III şi B. Prin dozarea imunochimică a apoproteinei B s-a demonstrat (462) că ritmarea inadecvată a prînzurilor cu perioade prea lungi de post determină o saturare a transportului (β-lipoproteine) prin lipoliză exogenă, cu efecte nocive ca şi cele ale aportului exogen exagerat de lipide; ritmarea regulată a prînzurilor lipidice oferă apoproteinei B o disponibilitate de legare mai mare a unor sarcini lipidice ulterioare.

Celulele periferice leagă LDL la receptorii de membrană cu mare afinitate şi aceştia sînt concentraţi în anumite zone ale membranei.

S-a emis ipoteza potrivit căreia chilomicronii plasmatici ar fi aterogeni la persoanele care ingeră o dietă bogată în colesterol.

Zilversmith (842) susţine potenţialul aterogenic al chilomicronilor. În acest sens el consideră că:

1) Chilomicronii circulanţi sau VLDL remanente pot pătrunde prin endoteliul arterial similar cu LDL plasmatice.

2) Chilomicronii sau VLDL pot fi adsorbiţi şi apoi degradaţi la nivelul suprafeţei arteriale sub formă de resturi, aterogeneza fiind direct proporţională cu concentraţia acestor resturi.

Dovezile care ar atesta rolul aterogen al chilomicronilor remanenţi s-ar concretiza, potrivit aceluiaşi autor, în următoarele.

1) Conţinutul în colesterol al chilomicronilor, în general, şi a celor remanenţi, în special, creşte cu conţinutul în colesterol al dietei.

Scanned with OKEN Scanner

2) Iepurele, care dezvoltă rapid ateroscleroza, ca răspuns la alimentaţia cu colesterol, face o hipercolesterolemie primară ca rezultat al chilomicronilor remanenţi.

3) Pacienţii cu tipul III de hiperlipoproteinemie au un nivel ridicat al chilomicronilor restanţi circulanţi, chiar în stare postabsorbtivă.

4) Lipoproteinlipaza este prezentă în arterele normale şi este crescută proporţional cu extinderea ateromatozei la iepurii hrăniţi cu colesterol.

5) Chilomicornul colesterol-ester este fixat de ţesuturile extrahepatice. În glandele mamare şi ţesutul adipos această fixare este paralelă cu conţinutul lor în lipoproteinlipază.

6) Chilomicronii remanenţi sînt la fel de aterogeni, la iepuri, ca şi LDV şi VLDL.

7) Mai multe specii de animale, care răspund la tratamentul dietetic şi medicamentos acumulează VLDL şi/sau IDL cu raportul colesterol/trigliceride crescut, cu apoproteina E crescută şi cu mobilitate β pe electroforeza cu agaroză.

Aceste proprietăţi sînt paralele cu cele ale chilomicronilor remanenţi la subiecţii umani şi la iepuri.

Evidenţierea rolului aterogen al chilomicronilor în general şi al chilomicronilor remanenţi în special impune efectuarea unor studii utilizînd un test de toleranţă la grăsimi plus colesterol, acordînd o atenţie deosebită transportului şi metabolismului VLDL şi IDL.

Includerea de cantităţi moderate pînă la mari de colesterol în prînzurile cu grăsimi poate fi esenţială prin faptul că la iepuri (ca şi la multe alte specii de animale) hrănirea exclusiv cu grăsimi produce numai chilomicronemie, în timp ce adaosul de colesterol induce niveluri ridicate de chilomicroni remanenţi, bogaţi în colesterol.

Dacă o dietă bogată în colesterol poate să aibă un efect aterogen, deşi nivelul colesterolemiei postabsorbtive nu este deosebit de mare, am putea considera că persoanele obeze, care consumă cantităţi excesive de alimente bogate în grăsimi sau colesterol pot avea un factor de risc primar din cauza consumului lor excesiv de colesterol. În acest caz, conform opiniei lui Zilversmit, persoanele obeze, care consumă mai multe glucide, pot să nu manifeste o tendinţă crescută spre aterogeneză şi cardiopatie ischemică.

Rezultă, din aceste studii, necesitatea de a găsi noi agenţi chimici sau biologici, dotaţi cu posibilitatea de a inhiba legarea chilomicronilor, în general, şi a celor remanenţi în special, de membrana bazală sau de zonele lezate ale arterelor, prevenindu-se procesul de aterogeneză în acele locuri, fără interferenţă cu mecanismul normal de *clearing* al chilomicronilor la nivelul endoteliului capilar.

Progresiunea procesului de ateroscleroză coronariană este un fapt bine cunoscut şi documentarea ei implică studii coronarografice repetate.

S-a căutat, în acest sens, să se stabilească anumite criterii coronarografice, legate de gradul stenozei arteriale, de vîrstă şi de intervalul la care s-au practicat explorările angiografice coronariene.

S-a stabilit (406) că: frecvenţa detectării modificărilor arteriale progresive creşte în funcţie de intervalul dintre examenele coronarografice; progresiunea este mai netă la pacienţi mai tineri (sub 50 de ani) decît la cei mai în vîrstă (peste 50 de ani); nu se pot decela diferenţe statistic semnificative în funcţie de anumiţi parametri (istoricul familial, tensiunea arte-

Scanned with OKEN Scanner

rială, diabetul zaharat, obiceiul de a fuma, greutatea, colesterolemia, nivelul trigliceridelor plasmatice, aspectul electrocardiografic inițial).

Se pare că frecvența și severitatea anginei pectorale nu se corelează cu progresiunea procesului de ateroscleroză coronariană (apreciat prin scoruri coronarografice în studii prospective) potrivit cercetărilor făcute de Leaman și colab. (427).

O problemă tot atît de importantă ca cea a progresiunii aterosclerozei în general (și a celei coronariene în special) este cea a *reversibilității* acestui proces.

Se apreciază (728) că ateroscleroza nu mai trebuie privită azi ca un proces ireversibil. Actualmente pare a fi demonstrat că: regresiunea leziunilor aterosclerotice a fost dovedită pe modelele realizate la animale; riscul coronarian poate fi redus la foștii fumători de țigarete; riscul coronarian este posibil (dar nu singur) să fie diminuat prin scăderea nivelului lipoproteinelor plasmatice, rata morții subite coronariene poate fi redusă prin acțiunea unor agenți antiaterogeni.

Inaniția din timpul războiului a constituit, se pare, un experiment capabil să avanseze ideea regresiunii aterosclerozei. Începînd cu 1970 s-a demonstrat posibilitatea regresiunii aterosclerozei induse la animale hrănite cu colesterol.

Există încercări făcute și la om, dar ele nu oferă emiterea unor concluzii edificatoare, deoarece la om nu s-au stabilit corelații exacte între scăderea lipidelor plasmatice (prin dietă și/sau droguri) și morbiditatea și mortalitatea prin cardiopatie ischemică.

Vom enumera cîteva din remediile utilizate în scopul obținerii regresiunii aterosclerozei (622). Procetofenul este un derivat al acidului fenoxi-izobutiric; a fost utilizat de A. Lehtonen și J. Vükari (din Turcu, Finlanda) în doze de 300 mg și 600 mg/zi, timp de 6 luni la pacienți cu tipul II A, II B și IV de hiperlipoproteinemie. S-au obținut scăderi ale VLDL (cu 26%) și creșteri ale HDL (15%); trigliceridele au scăzut cu 67% la tipul II B și cu 46% la tipul IV. Gemfibrozilul a fost studiat de D. T. Nach în S.U.A. la bolnavi la care colesterolemia nu a scăzut cu cel puțin 10% după Clofibrat. Administrat în doze de 1 200 și 1 600 mg/zi în hiperlipoproteinemiile II și IV nu a dat rezultate concludente și superioare Clofibratului.

Cu o dietă specială (făină de lucernă) s-a obținut regresiunea aterosclerozei la *cinomolgus* prin folosirea saponinelor conținute în lucernă, care acționează, se pare, în special asupra lipidelor plasmatice (potrivit cercetărilor lui G. de Bakker).

Regresiunea aterosclerozei la om constituie o problemă care rămîne a fi demonstrată.

Ateroscleroza coronariană ridică pentru cercetarea medicală o serie de deziderate, care odată împlinite, vor oferi medicului practician modalități tot mai adecvate de diagnostic și de tratament. În acest sens este necesar să se cunoască mai bine căile care modifică nivelul lipoproteinelor plasmatice (exemplu: scăderea LDL la nivel „japonez"; creșterea HDL; scăderea chilomicronilor și a fluxului VLDL) și modalitățile de modificare a metabolismului peretelui arterial. În scop diagnostic, în primul rînd, este absolut indispensabil să se dezvolte metodele de evaluare, în special neinvazivă, a leziunilor aterosclerotice *in vivo*.

Scanned with OKEN Scanner

În ideea ultimului deziderat se înscriu încercările ce se fac deja în vederea detectării precoce a aterosclerozei. Vom aminti astfel metoda pusă la punct de U. Erikson și colab. (din Uppsala și Stockholm) de analizare a unor secțiuni de 5—10 cm din partea mijlocie a arterei femurale prin *scanning* transversal cu microdensimetru. Metoda a fost folosită la fiecare 6 luni la 20 pacienți asimptomatici, dar cu nivelul lipoproteinelor anormal și a demonstrat dezvoltarea unei ateroscleroze precoce (21).

Cercetările ultimilor ani acordă o importanță crescîndă posibilității de detectare a *calcifierilor* la nivelul coronarelor. Majoritatea lucrărilor își propun să stabilească valoarea predictivă a acestor calcifieri.

Depistarea prin fluoroscopie și aplicarea testului de efort la pacienți asimptomatici oferă medicului practician metode neinvazive capabile să deceleze stenoze coronariene semnificative și să fixeze diagnosticul înainte de apariția crizelor anginoase. Majoritatea lucrărilor își propun să compare prezența calcifierilor cu testul electrocardiografic de efort și datele astfel obținute cu examenul arteriografic al coronarelor. Cei mai mulți cercetători iau în considerație stenoze coronariene de $\geqslant 50\%$.

S-a remarcat faptul că prezența calcifierilor este direct proporțională cu vîrsta.

Pentru Aldrich și colab. (8) acuratețea predictivă a fluoroscopiei cardiace este de 86%, în timp ce a testului electrocardiografic de efort este de 69%. Combinarea ambelor metode crește valoarea diagnostică în cardiopatia ischemică la subiecți asimptomatici și cu atît mai mult la simptomatici. În cercetările lui Langou și colab. (420, 421) proporția acurateței predictive a depistării calcifierilor, combinată cu un test de efort submaximal pozitiv, la pacienți asimptomatici, de vîrstă medie și fără hiperlipidemie ajunge pînă la 100%. De asemenea evidențierea calcifierilor și testul ECG de efort pozitiv anunță apariția precoce a crizelor anginoase sau a infarctului miocardic la subiecți asimptomatici.

S-au căutat calcifierile la subiecți simptomatici supuși examenului coronarografic și s-a încercat să se stabilească o diferență coronarografică între grupul de calcifieri coronare și grupul fără calcifieri (74). S-a remarcat faptul că pacienții cu calcifieri aveau o stenoză coronariană semnificativă pe 2 sau 3 trunchiuri coronare principale în 89% din cazuri. În timp ce frecvența stenozei semnificative a descendentei anterioare stîngi este în proporții aproximativ egale în cele două grupuri, pentru coronara dreaptă și circumflexa stîngă proporția acestei stenoze este mult mai mare în grupul cu calcifieri decît în cel fără calcifieri.

Studiile necroptice (589) au semnalat la pacienți decedați de cardiopatie ischemică (cu sau fără infarct miocardic) o proporție de 21% calcifieri ale coronarei stîngi. Aceste calcifieri sînt rare înainte de vîrsta de 60 de ani, dar devin destul de frecvente începînd cu deceniul al șaptelea de viață. Repartiția pe sexe este aproximativ egală. Se pare că apariția calcifierilor se semnalează mai des la cardiopatia ischemică fără infarct miocardic decît la cea cu infarct (unde localizările anterioare și posterioare au procente egale de calcifieri). Se pare că segmentul coronarei principale stîngi este interesat în $^1/_2$ distală a trunchiului principal, înglobînd diviziunea, cu extinderea (în mod obișnuit) pe segmentele inițiale ale descendentei anterioare stîngi și ale circumflexei stîngi. Se conchide că anatomic calcifierile trun-

Scanned with OKEN Scanner

chiului coronarei stîngi corespund unei ateroscleroze coronariene pluritronculare, severă și difuză.

Absența calcifierilor în infarctul miocardic lasă să scape (588) 7 din 15 stenoze ale trunchiului coronar sting, 12 din 45 de stenoze ale descendentei anterioare stîngi, 22 din 52 stenoze ale coronarei drepte și 22 din 46 stenoze ale circumflexei stîngi.

În concluzie, punerea în evidență a calcifierilor coronare (realizabilă, dacă au cel puțin 2 mm, prin amplificatorul de imagine) poate indirect să indice o eventuală cardiopatie ischemică. În mod cert însoțește ateroscleroza coronariană.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul III

ACTUALITĂȚI ȘI PROGRESE ÎN DIAGNOSTICUL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

A. SPASMUL CORONARIAN ȘI RESURECȚIA LUI

S-a discutat și se discută încă mult în jurul mecanismului patogenic al accesului dureros din cardiopatia ischemică. Danielopolu considera că la baza accesului anginos există o vasoconstricție coronariană, care induce un „reflex vicios presor". Insuficiența circulatorie datorită vasoconstricției determină o acumulare în miocard a „produselor toxice ale oboselii"; aceste produse toxice (necunoscute încă, după afirmația autorului) excită terminațiile nervoase centripete, declanșînd pe de o parte accesul de angor, iar pe de altă parte reflexul presor; acest reflex presor (manifestat prin: creșterea presiunii arteriale, creșterea proprietăților fundamentale ale miocardului și creșterea vasoconstricției coronariene) întreține și accentuează vasoconstricția coronariană și deci accesul însuși.

În istoria concepțiilor patogenice ale accesului anginos reținem teoria aortică, teorie care căuta să explice durerea prin dilatarea aortei și destinderea fibrelor nervoase din adventiție și țesutul periadventiceal. Dilatarea aortei s-ar produce, potrivit concepției lui Vaquez, la efort, în condițiile în care aorta este alterată. B. Theodorescu (754) amintea, în sprijinul acestei teorii, cercetările lui Kaplan și colab., care au demonstrat că, prin iritarea țesutului periaortic, se pot obține leziuni miocardice mergînd chiar pînă la necroză. Teoria a fost părăsită, deoarece incidența anginei de piept este mică în cazurile de ateroscleroză a aortei sau de aortită luetică.

Teoria anoxiei miocardice a fost și este cea mai creditată. Substratul funcțional al angorului este reprezentat de o ischemie tranzitorie a miocardului, ca expresie a unui dezechilibru între necesitățile (sporite) în oxigen ale miocardului și oferta (insuficientă) grație unei stenoze coronariene, ocazionată, în peste 90% din cazuri, de un proces aterosclerotic.

S-a căutat să se identifice „produsele toxice ale oboselii" și s-a considerat că ar fi vorba de: metaboliți acizi (acid lactic, piruvic sau fosforic), histamină, fosfocreatină, adenozină etc. Thomas Lewis amintea, printre aceste produse, de o „substanță P".

Spasmul coronarian era considerat, de către prof. B. Theodorescu (754) ca situîndu-se pe primul plan prin factorii probabili care ar declanșa criza

anginoasă, considerînd că „frigul, vîntul, emoţiile pot provoca o constricţie coronariană temporară", după cum frigul ar avea o acţiune vasoconstrictoare netă în boala Raynaud. El amintea, de asemenea, opinia unor autori potrivit căreia spasmul coronarian ar explica moartea subită, în situaţiile în care la nivelul coronarelor nu se găsesc leziuni evidente. Rolul spasmului coronarian se poate deduce experimental prin excitarea prelungită a vagului sau administrarea de acetilcolină. Spasmul coronarian ar fi implicat şi în cazurile de „angor intricat", în care spina iritativă este extracardiacă.

Este interesant să amintim faptul că de la descrierea clasică a anginei în 1768, Heberden amintea (în 1772 şi 1802) de cazuri de angor fără efort. Latham evoca în 1870 ipoteza spasmului coronarian pentru a explica angina de piept. În 1910 Osler, referindu-se la spasmul coronarian, afirma că „eu nu cunosc o altă explicaţie mai bună a durerii anginoase" (71). Moskowitz considera (în 1928) că spasmul coronarian poate fi indus de tutun. Parkinson şi Bedford vorbeau de „o contracţie a arterelor coronare" (673).

Un moment important în rediscutarea intervenţiei spasmului coronarian în producerea accesului anginos îl reprezintă izolarea, de către Prinzmetal şi colab. în 1959, a unei forme particulare de angor în care durerea apare spontan, fără ca necesităţile miocardului să fie sporite prin efort, emoţii etc. Prinzmetal comunică 20 de cazuri proprii şi 12 din literatura consultată (peste 250 de comunicări de angină pectorală atipică) pe care le denumeşte „variantă de angor". În 1960 Prinzmetal şi colab. adaugă încă 2 cazuri proprii.

Această „variant form of angina pectoris" a împrumutat, în lucrările ulterioare, numele celui ce a izolat-o şi o întîlnim frecvent, în literatura de specialitate, sub denumirea de angor Prinzmetal (606, 607).

Vom reaminti diferenţele clinice şi electrocardiografice între varianta de angor şi forma clasică, aşa cum au fost ele stabilite de Prinzmetal şi colab. (606, 607):

Angina Prinzmetal	*Forma clasică*
Diferenţe clinice	
— Efortul nu provoacă de obicei durerea	— Efortul provoacă de obicei durerea
— Emoţia nu provoacă criza de angor	— Emoţia provoacă durerea
— Durerea este mai severă şi de mai lungă durată	— Durerea este mai puţin severă şi de mai scurtă durată
— Crizele apar adesea ciclic avînd trăsături remarcabil de asemănătoare	— Durerea nu este ciclică
— Perioadele de creştere şi de descreştere a durerii sînt de regulă egale	— Perioada de creştere a durerii este mai mare decît cea de descreştere
— Durerea apare adesea în acelaşi timp al zilei	— Durerea nu apare zilnic, decît dacă este legată de efort şi emoţie
— Aritmiile, de cele mai multe ori ventriculare, apar la aproximativ 50% din cazurile severe	— Aritmiile nu sînt frecvente
— Sindromul apare numai cînd o singură arteră coronară mare este interesată	— Boala este expresia unei coronaropatii difuze
— Durerea cedează imediat după instalarea unui infarct miocardic	— Durerea poate, de obicei, persista şi după infarctul miocardic
Diferenţe electrocardiografice	
— Segmentul ST supradenivelat tranzitoriu; subdenivelare ST reciprocă în conducerile standard	— Segmentul ST, în general, subdenivelat în timpul durerii; nu se remarcă supradenivelare reciprocă în conducerile standard

Scanned with OKEN Scanner

— Zonele miocardului care dau supradenivelarea ST în timpul crizelor corespund cu distribuția unei artere coronare mari
— Zonele care dau naștere supradenivelării ST sînt zonele viitorului infarct miocardic
— Unda R poate deveni mai înaltă în timpul crizei severe
— Proba de efort nu produce durere dar, în anumite împrejurări, poate determina o subdenivelare ST
— Zonele care produc subdenivelare ST sînt difuze și nu corespund cu distribuția unei singure artere coronare mari
— Zonele viitorului infarct miocardic nu sînt previzibile
— Complexul QRS, de obicei, nu este modificat în criză
— Efortul poate produce durere și subdenivelare ST caracteristică

În linii mari două sînt caracterele principale ale acestei forme de angor: 1) durerea; apare în repaus, adesea în timpul somnului, sau în cursul unei activități obișnuite; 2) supradenivelarea segmentului ST într-o derivație standard cu subdenivelare reciprocă în derivația opusă, realizînd un aspect „în oglindă".

Este de remarcat faptul că supradenivelarea ST apare în cursul unei crize severe; ea poate să nu apară în timpul unei crize mai puțin severe sau la începutul sau sfîrșitul unei crize severe. Supradenivelarea ST poate fi confundată inițial cu manifestarea unui infarct miocardic, în care această alterare electrică trebuie să dureze cel puțin 24 de ore. În angorul Prinzmetal ea dispare odată cu durerea și de obicei durerea cedează la nitroglicerină.

Prinzmetal a intuit existența unui spasm coronarian care ar explica producerea acestui tip deosebit de angor.

Incidența acestei varietăți de angor ar fi de 4,25% sau chiar mai mult de 10% (Maseri).

Discuțiile asupra criteriilor fixate de Prinzmetal pentru definirea acestei forme particulare de angor au continuat multă vreme și continuă și în prezent. Nu există însă dubii asupra spasmului coronarian ca mecanism fiziopatologic, deoarece explorările moderne (coronarografia și — mai recent — testul cu ergonovină simplu sau cuplat cu coronarografia sau cu scintigrama cu Thaliu[201]) au reușit să evidențieze, fără îndoială, existența acestui spasm coronarian pasager.

Dhurandhar și colab. (189) aleg din criteriile fixate de Prinzmetal următoarele pentru a diferenția varianta de angor de angina clasică.

	Angina clasică	*Angor Prinzmetal*
— Factori de precipitare	— Efort — Tulburări emoționale	— Fără relații cu efortul — De obicei în repaus — Factor de precipitare nedefinit
— Modalitate de apariție a crizelor	— Neciclică	— Ciclică, adesea nocturnă și regulată
— Intensitate	— Variabilă	— De obicei severă
— Presiune sanguină	— Variabilă, adesea crescută	— De regulă hipotensiune
— ECG în timpul durerii	— Subdenivelare ST Complexe QRS neafectate, de obicei	— Supradenivelare ST Alternanță ST (rar) Undele R pot deveni mai înalte
— Aritmii în timpul durerii	— Ocazionale	— Apar la 50% din pacienți Tahiaritmii ventriculare Bloc a—v gr. II și gr. III

— Localizarea infarctului consecutiv (dacă apare)	— Imprecizată	— Aceeași localizare ca supradenivelarea ST
	— Durerea poate persista după infarctul miocardic	— Durerea cedează după infarctul miocardic
— Testul de efort	— Durere și subdenivelare ST	— De regulă aspect normal Uneori supradenivelare ST Rar subdenivelare ST

Se poate deci remarca faptul că acești autori au operat o selecție în criteriile princeps, aducînd anumite modificări impuse de experiența acumulată pe parcursul anilor.

S-a vorbit foarte mult de caracterul ciclic al durerii în varianta de angor, semnalîndu-se frecvența cu care se înregistrează crizele în timpul somnului, în perioada în care bolnavii visează (perioada REM, de mișcare rapidă a ochilor), adesea ei fiind treziți de durere. Pentru a demonstra această ciclitate a durerii s-au făcut înscrieri continue cu metoda Holter, fără a se putea demonstra valabilitatea acestui criteriu în toate cazurile. Din experiența noastră, caracterul ciclic al durerii a fost consemnat, de asemenea, la un număr mic de bolnavi. Pornind de la semnalarea apariției nocturne a durerii am practicat testul la maleat de ergonovină și la unii bolnavi am reușit să surprindem supradenivelări ST tranzitorii, cu sau fără durere precordială concomitentă, dar la alți bolnavi testul a fost negativ.

Scherf și Cohen (675) au făcut, în 1974, o analiză critică a acestei forme de angor și au ajuns la concluzia că angina Prinzmetal nu este nici ceva nou, nici univoc. În sprijinul afirmațiilor lor aduc: existența unor comunicări anterioare (în 1930) făcute de Hausner, Scherf, Brow etc.; apariția unei supradenivelări ST tranzitorii atît la efort cît și în repaus, în caz de emoții; existența la același bolnav atît a supradenivelării ST, cît și a subdenivelării sugerînd o ischemie cu localizări diferite; durerea nu ar fi mai severă decît în angina clasică, varianta de angor putînd fi lipsită de durere sau avînd o durere ușoară sau foarte severă (uneori, cînd durerea e absentă, poate exista o simplă transpirație); poate exista variantă de angor cu sau fără stenoză coronariană.

Amintim că pornind de la un aspect coronarografic normal Cheng și colab. (122) au descris o variantă a anginei Prinzmetal, care ar avea următoarele caracteristici față de angina Prinzmetal:

Parametrii	*Angină Prinzmetal*	*Variantă a anginei Prinzmetal*
— Supradenivelare ST	În timpul anginei	Cu și fără angină
— Disfuncția mușchiului papilar	?	+
— ECG la efort	—	Supradenivelare ST
— Pacing atrial	?	Supradenivelare ST
— Coronaropatie	+	—
— Spasm coronarian	?	+
— Dispariția sau atenuarea durerii prin nitroglicerină	+	+
— Aritmii	Frecvente	Mai puțin frecvente
— Disociația curbei de de oxihemoglobină	?	Normală

Caracteristicile acestei forme speciale de angor Prinzmetal sînt discutabile și deci și izolarea unei atare forme se pune sub semnul întrebării. Cheng

Scanned with OKEN Scanner

a pornit de la un număr mic de cazuri (4 din 5 pacienți) de angor Prinzmetal cu coronarografii normale.

Azi se știe că prezența sau absența anginei se întîlnește în ambele situații, că spasmul coronarian a fost demonstrat și pe coroane stenozate și pe coronare, normale, că modificările electrocardiografice la efort (nu numai în repaus) se pot constata și la bolnavi cu coronare afectate și la bolnavi cu coronare normale.

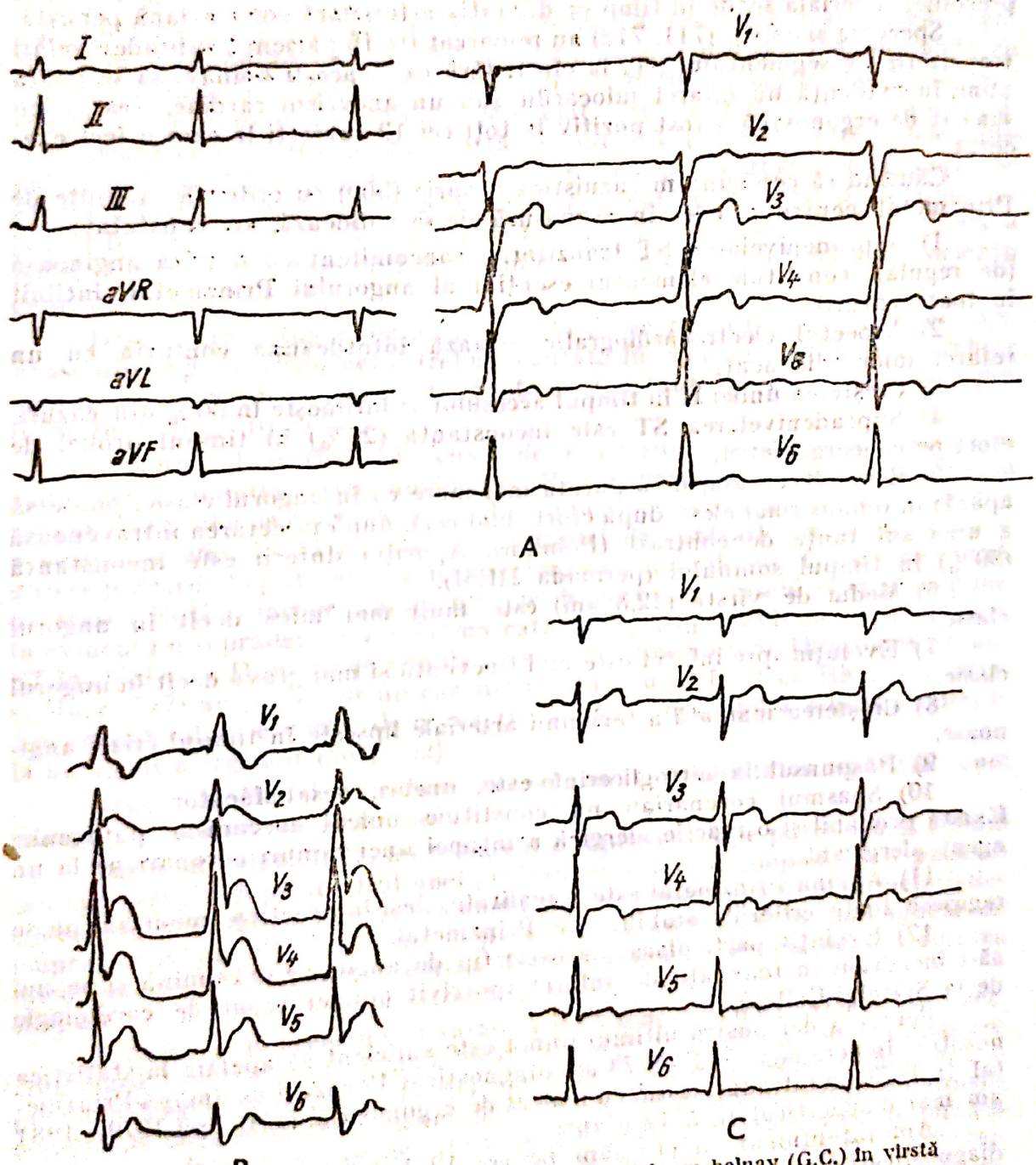


Fig. 7 — Angor de tip Prinzmetal apărînd la efort la un bolnav (G.C.) în vîrstă de 46 ani, cu ischemie antero-apicală în repaus (A). Supradenivelarea ST este importantă în precordiale cu aspect de BRD (B). După efort se revine la ischemia antero-apicală (C).

S-a susținut (271) că supradenivelarea ST și închiderea temporară a arterei coronariene prin efort, la anumiți bolnavi cu angor Prinzmetal sînt manifestări ale unui colaps pasiv într-o stenoză coronariană elastică, secundar unei scăderi în presiunea de destindere, în timpul dilatării coronariene induse de efort.

În timpul efortului presiunea arterială crescută poate contracara, probabil, efectul dilatării arteriolare asupra presiunii de distensie; după efort presiunea arterială scade în timp ce dilatația arteriolară coronariană persistă.

Specchia și colab. (711, 712) au remarcat (la 16 pacienți) supradenivelări tranzitorii ale segmentului ST, la efort, fără ca la acești bolnavi să se poată pune în evidență un infarct miocardic sau un anevrism cardiac. Testul cu maleat de ergonovină a fost pozitiv la toți cei 12 subiecți la care a fost executat.

Căutînd să confruntăm cazuistica proprie (560) cu criteriile stabilite de Prinzmetal, pentru a vedea în ce măsură ele se validează, am constatat:

1) Supradenivelarea ST tranzitorie, concomitent cu o criză anginoasă (de regulă), constituie elementul esențial al angorului Prinzmetal, întîlnit în toate cazurile.

2) Aspectul electrocardiografic creează întotdeauna confuzia cu un infarct miocardic acut.

3) Creșterea undei R în timpul accesului se întîlnește în 30% din cazuri.

4) Supradenivelarea ST este inconstantă (20%) în timpul probei de efort pe cicloergometru.

5) Criza dureroasă, de o durată mai mare ca în angorul clasic, poate să apară: în repaus (mai ales), după efort (mai rar), după injectarea intravenoasă a unei substanțe de contrast (Pobilan). Apariția durerii este inconstantă (30%) în timpul somnului (perioada REM).

6) Media de vîrstă (42,8 ani) este mult mai mică decît în angorul clasic.

7) Evoluția spre infarct este mai frecventă și mai gravă decît în angorul clasic.

8) Creșterea marcată a tensiunii arteriale lipsește în timpul crizei anginoase.

9) Răspunsul la nitroglicerină este, uneori, nesatisfăcător.

10) Spasmul coronarian nu constituie unicul mecanism patogenic. Există probabil și o reacție alergică a intimei unei ramuri coronariene la un agent alergizant.

11) Angina Prinzmetal este o realitate, deși în practica medicală nu se regăsesc toate criteriile stabilite de Prinzmetal.

12) Evoluția particulară a acestui tip de angor ne determină și pe noi să-l încadrăm în iminența de infarct (potrivit opiniei școlii de cardiologie de la Spitalul Colțea).

Pentru a demonstra ultimul punct este suficient să apelăm la statistica noastră. În perioada 1973—1978 am diagnosticat 12 cazuri de angină Prinzmetal. În 1979 am introdus testul cu maleat de ergonovină, iar în anii 1979—1981 am mai diagnosticat încă 12 cazuri.

Am intenționat să chemăm pe cei 12 bolnavi cu angor Prinzmetal diagnosticați pînă în 1979 pentru a le aplica testul cu ergonovină, dar nu s-au prezentat decît 4 pacienți, deoarece 8 au decedat (unul în urma unui accident de circulație și 7 în urma afecțiunii coronariene). Această mortalitate ridicată

Scanned with OKEN Scanner

demonstrează necesitatea diagnosticării cu cît mai multă acurateţe şi instituirea unui tratament adecvat medical şi/sau chirurgical.

În privinţa relaţiei anginei nocturne cu fazele somnului este de semnalat lucrarea lui Chierchia şi colab. (127) care au înregistrat la un lot de 20 bolnavi internaţi în CCU cu angină predominant nocturnă electroencefalograma, electromiograma şi electrooculograma în mod continuu de la 10 p.m. pînă la 6 a.m. împreună cu electrocardiograma. Timp de 45 de nopţi au fost înregistrate 97 crize anginoase; în 88 de crize s-a semnalat o supradenivelare ST şi în 9 o supradenivelare ST. Interesant e faptul că 55 de episoade cu supradenivelare ST au fost complet asimptomatice şi acelaşi lucru s-a consemnat la 6 episoade cu ST subdenivelat. Referitor la fazele somnului se semnalează constatarea că nu există o corelaţie perfectă între fazele somnului, inclusiv REM şi debutul crizelor ischemice nocturne, tranzitorii. Se constată totuşi o frecvenţă semnificativ mai mare între orele 3—4 a.m., iar la toţi bolnavii se remarcă o scurtare a duratei totale de somn, o reducere a REM şi o creştere a fazelor 1 şi 2, similar cu ceea ce se întîmplă la pacienţii deprimaţi.

Deşi la ora actuală toată lumea este de acord că explicaţia crizei anginoase din angorul Prinzmetal trebuie căutată în spasmul coronarian, trebuie să semnalăm faptul că pot exista şi alte circumstanţe, foarte rare, în care pot fi incriminaţi şi alţi factori.

Iată un bolnav (D.C.) în vîrstă de 50 de ani, care se internează în spitalul nostru pentru crize anginoase, fără expresie electrocardiografică în repaus şi la proba de efort. Pentru o durere în hipocondrul drept i se recomandă o colecistografie. După injectarea substanţei de contrast (Pobilan) acuză o durere precordială puternică în acelaşi timp cu o stare de şoc. I se înregistrează un traseu ECG şi începe tratamentul de deşocare. Pe traseul electric se pune în evidenţă o supradenivelare ST marcată în D_{II}, D_{III} şi avF cu subdenivelare ST în D_I şi avL. După 80 de minute traseul redevine normal. Ulterior Weltman şi Mürz (777) au prezentat un caz similar după o perfuzie cu Rheomacrodex. Am considerat că e vorba de o reacţie alergică probabil a coronarei drepte la un agent alergizant (561, 562).

Bauer, Moore şi Hutchins au semnalat posibilitatea apariţiei unui spasm coronarian în eclampsie.

Yasue şi colab. (827) au remarcat o hiperventilaţie puternică în timpul sau la 5 minute după sfîrşitul unei perfuzii cu o soluţie tampon. La 8 pacienţi s-a semnalat o durere toracică şi modificări electrocardiografice caracteristice (supradenivelare ST), care au dispărut după administrare sublinguală de nitroglicerină. La 4 bolnavi, cărora li s-a practicat o coronarografie durerea şi spasmul au dispărut după nitroglicerină.

Pornind de la această constatare a lui Yasne şi colab., Weber, Pasquier, Guiomard, Lancelin şi colab. au aplicat ceea ce ei au numit „testul de provocare prin alcaloză a spasmului arterial coronar". Autorii consideră că există o competiţie între ionii de H^+ şi cei de Ca^{++} la nivelul trecerii transmembranare celulare (pe de o parte), pe de alta la nivelul ATP-azei. Alcaloza determină o diminuare a concentrării în ioni de H^+ şi, în consecinţă, favorizează intrarea calciului ionizat în celula musculară netedă şi interacţiunea proteinelor contractile. Fleckenstein a demonstrat *in vitro* că o creştere progresivă a pH ar mări contractilitatea musculară şi ar provoca, dincolo de un anumit

Scanned with OKEN Scanner

prag, un spasm arterial. Dovedirea spasmului coronarian a fost făcută de Neil și Groves (citați de autorii anterior amintiți) în condiții de alcaloză.

Metodologia acestui test inspirat după Yasue s-ar concretiza prin următoarele: proba se efectuează dimineața, pe nemîncate, între orele 9—11; electrocardiograma (cu cele 12 derivații clasice) e monitorizată și se înregistrează la fiecare 30 de secunde pe durata testului și în timpul primelor 3 minute de recuperare, apoi în fiecare minut timp de 7 minute. Tensiunea arterială se măsoară la fiecare 2 minute. Se introduc 200 cm^3 soluție tampon (THAM) i.v. în 5 minute. La sfîrșitul perfuziei pacientul face o hiperventilație maximală timp de 5 minute. Se fac prelevări de sînge arterial pentru determinarea pH și dozarea gazelor sanguine, prin puncție femurală fie cînd apar semnele electrice, fie la sfîrșitul celor 5 minute de hiperventilație.

Practicat la 70 de pacienți cu angor de repaus s-au semnalat dureri anginoase și modificări electrice la 24 de bolnavi: supradenivelare ST la 10 și subdenivelare ST la 14. Durerea și semnele electrice au regresat după administrarea i.v. de trinitrină. Coronarografia practicată la cei 24 pacienți cu test pozitiv a obiectivat o stenoză semnificativă ($\geqslant 70°$) la 21; la cei 3 fără stenoză administrarea i.v. de 0,4 mg metilergometrină a provocat un spasm coronar. La bolnavii cu testul de alcaloză provocată negativ, deși coronarografic se constată o stenoză semnificativă, testul cu metilergometrină nu a determinat spasmul coronar.

Se pare deci, că ar exista o bună corelație între pozitivitatea testului cu metilergometrină și cel de alcaloză provocată. Administrarea de nifedipină a dus la negativarea testului, în experiment acut.

Autorii care au utilizat acest test consideră că avantajele lui față de cele ale testului farmacodinamic s-ar traduce prin: faptul că stimulul care declanșează spasmul este progresiv și mai ales rapid reversibil, pH arterial diminuă foarte repede odată cu oprirea hiperventilației.

Testul prin alcaloză e reproductibil. El trebuie practicat totuși dispunînd de mijloace de reanimare cardiacă.

S-a consemnat prezența unei angine de tip Prinzmetal și la unii bolnavi cu cardiopatie ischemică supuși unui tratament chirurgical (*bypass* chirurgical aorto-coronarian).

Testul cu ergonovină a fost pozitiv la toți pacienții aparținînd acestui grup și cărora li s-a practicat această probă (807).

Administrarea prealabilă de Diltiazem (90 mg) cu 2 ore înainte de perfuzia cu soluția tampon a prevenit criza la 5 bolnavi cu angor Prinzmetal care au primit acest drog. Autorii consideră că în acest caz e vorba de o vasoconstricție coronariană, prin creșterea concentrației ionului de Ca sau prin scăderea concentrației ionului de H, în timp ce vasodilatația se produce fie prin deficitul calciului, fie prin creșterea concentrației ionului de H.

S-a semnalat o supradenivelare ST tranzitorie și la 3 pacienți cu fibrilație atrială supuși defibrilării electrice (Chun și colab. — 130 —).

Explicația producerii spasmului, în special pe coronarele mari, nu este cunoscută. Se pare că bolnavii cu angor Prinzmetal au o sensibilitate crescută la punerea în libertate a substanțelor vasoactive (189). Tonusul parasimpatic se pare că este crescut la acești pacienți deoarece methacolina precipită o criză, în timp ce atropina o suprimă. Se știe că arterele coronare au o dublă inervație (simpatică și parasimpatică). Totuși stimularea vagului sau injectarea intracoronariană de acetilcolină provoacă vasodilatație prin acțiune

Scanned with OKEN Scanner

directă. Acetilcolina provoacă, de asemenea, eliberarea de norepinefrină din nervii terminali postganglionari simpatici din inimă. Trunchiurile coronare mari au predominant receptori α-adrenergici vasoconstrictori. Crizele de angor Prinzmetal s-ar putea explica prin creşterea activităţii parasimpatice, care determină eliberarea locală de norepinefrină în arterele coronare, cu stimularea α-receptorilor şi provocarea de vasoconstricţie. Dacă se face un pretratament cu un β-blocant (propranolol), epinefrina determină o criză anginoasă prin stimularea α-receptorilor. În concluzie se poate afirma că acţiunea vasodilatatoare directă a acetilcolinei este anihilată de eliberarea de norepinefrină, care prin stimularea receptorilor α, provoacă vasoconstricţie (829).

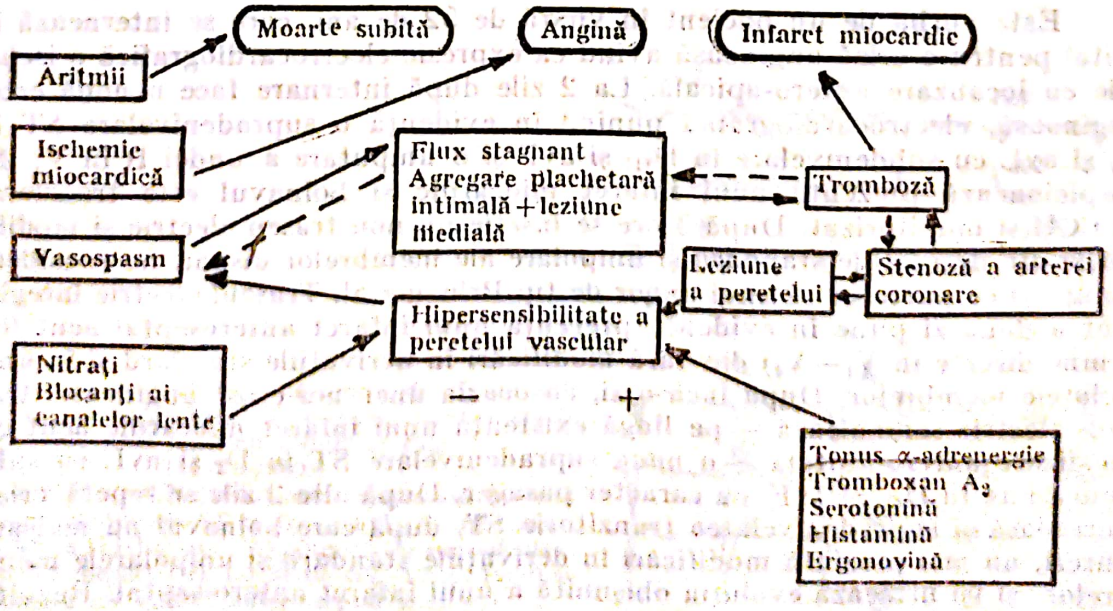
Pentru Maseri şi colab. (480, 481) explicaţia producerii spasmului coronarian s-ar concretiza prin cele ce urmează. Ar exista un perete vascular hipersensibil, care s-ar corela cu un moment particular al dezvoltării procesului aterosclerotic.

Vasele susceptibile de spasm pot fi „ţintite" de o serie de stimuli vasoconstrictori şi inhibate de droguri care cresc pragul pentru vasoconstricţie.

Spasmul poate fi astfel produs printr-o combinaţie a gradului de hipersensibilitate a vaselor şi intensitatea factorilor de „ţintire", care pot să difere de la pacient la pacient şi chiar la acelaşi pacient, în momente diferite. Ischemia miocardică ce rezultă poate să provoace angina şi chiar moartea subită. Spasmul poate să iniţieze infarctul miocardic prin provocarea agregării plachetare şi, posibil, a trombozei, care în schimb potenţează vasospasmul. În cele din urmă vasospasmul poate să determine obstrucţii vasculare, secundare formării trombusului şi unor leziuni intimale, cu proliferarea celulelor musculare netede şi acumularea de lipide.

Iată figurată, potrivit opiniei autorilor, concepţia lor asupra mecanismului posibil al spasmului şi asupra efectelor acestuia (schema nr. 2).

Schema nr. 2



Una din caracteristicile anginei Prinzmetal o constituie posibilitatea sporită, față de angorul clasic, de a evolua spre infarct miocardic.

Pe o statistică de 44 cazuri de variantă de angor, urmărite timp îndelungat (pînă la 100 de luni) Curry, Pepine și colab. (163) au remarcat episoade tranzitorii de dureri precordiale în repaus asociate cu supradenivelări ST pasagere apărute spontan (28 pacienți) sau după testul cu ergonovină (16 pacienți). Grupul era constituit din 36 bărbați și 8 femei. Durerile precordiale au fost prezente în medie 15 luni. Coronarografia a evidențiat o stenoză semnificativă la 29 bolnavi (interesînd un singur vas în 10 cazuri și mai multe vase în 19 cazuri) și lipsa unei stenoze semnificative la 15 pacienți. Din primul grup au evoluat spre infarct miocardic 11 pacienți (adică 38%) și au prezentat moarte subită 7 pacienți (24%). Din al doilea grup evoluția spre infarct miocardic s-a semnalat la 3 bolnavi (20%), iar moartea subită la 2 (13%). Rezultă că evoluția spre infarct miocardic și moarte subită se constată la 31%, respectiv 21% din pacienții cu variantă de angor, proporțiile fiind mai mari la bolnavii cu ateroscleroză coronariană, care realizează o stenoză semnificativă.

O evoluție favorabilă a bolnavilor cu infarct miocardic survenit la ce cu angină Prinzmetal a semnalat Madias (471). El a urmărit 10 pacienți, la care au predominat consumul de alcool și fumatul de țigarete și care acuzau dureri precordiale concomitent cu supradenivelări ST pasagere. Diagnosticul de infarct miocardic a fost fixat pe baza semnelor electrocardiografice și a modificărilor enzimatice patognomonice. Nici unul din acești bolnavi cu infarct miocardic nu a murit. Testul de efort practicat după instalarea infarctului a fost normal, iar coronarografia a pus în evidență un spectru mergînd de la aspectul normal pînă la afectarea celor 3 ramuri coronariene principale. La 2 bolnavi s-a încercat, în timpul infarctului, pompajul intraaortic cu balon, care s-a dovedit ineficace, dar *bypass*-ul aorto-coronarian, efectuat ulterior, dar la scurt timp după infarctul miocardic acut, nu a mai fost urmat de crize dureroase precordiale.

Pe statistica noastră înglobînd 24 bolnavi cu angor Prinzmetal am semnalat în spital evoluția spre infarct miocardic la 4 bolnavi, din care 3 au decedat. Unul din acești bolnavi ni se pare deosebit de interesant și îl relatăm pe scurt.

Este vorba de un pacient în vîrstă de 52 de ani, care se internează în spital pentru o criză anginoasă avînd ca expresie electrocardiografică o ischemie cu localizare antero-apicală. La 2 zile după internare face o nouă criză anginoasă, electrocardiograma punînd în evidență o supradenivelare ST în D_I și avL cu subdenivelare în D_{III} și avF și o amputare a undei R în V_1. Se suspicionează prezența unui infarct miocardic și bolnavul este transferat în CCU și monitorizat. După 3 ore se înscrie un nou traseu electric și modificările din derivațiile standard și unipolare ale membrelor dispar. Se consideră bolnavul ca purtător al unui angor de tip Prinzmetal. Traseul electric înregistrat a doua zi pune în evidență prezența unui infarct anteroseptal acut (cu semne directe în $V_1 \rightarrow V_4$) dar fără modificări în derivațiile standard și în unipolarele membrelor. După încă o zi, cu ocazia unei noi crize anginoase, traseul electric semnalează — pe lîngă existența unui infarct miocardic acut cu localizare antero-septală — o nouă supradenivelare ST în D_I și avL cu subdenivelare în D_{III} și avF, cu caracter pasager. După alte 2 zile se repetă criza dureroasă și supradenivelarea tranzitorie ST, după care bolnavul nu mai are dureri, nu mai prezintă modificări în derivațiile standard și unipolarele membrelor și își urmează evoluția obișnuită a unui infarct antero-septal. Rezultă

Scanned with OKEN Scanner

în mod logic că bolnavul a făcut concomitent cu un spasm repetat, pe artera circumflexă, un infarct miocardic cu interesarea arterei descendente anterioare stîngi, ramură din artera coronară stîngă. Testul cu maleat de ergonovină, practicat cu toate precauțiile de rigoare, la 31 zile de la debutul infarctului miocardic, nu a mai reprodus spasmul pe circumflexă.

Am relatat acest caz deoarece, la data respectivă, nu am mai găsit un caz similar în literatura consultată. Deși bolnavul a făcut un spasm pe circumflexă și ne-am fi așteptat să facă infarctul pe același teritoriu vascular, bolnavul repetă spasmul pe același teritoriu, dar infarctul îl face aproape concomitent pe alt teritoriu vascular.

Ulterior Kocič și colab. (395) au publicat 11 cazuri de infarct miocardic acut, la care durerea precordială a reapărut la cel puțin 8 ore de la durerea inițială (în general la 24 ore). Concomitent cu această durere s-a remarcat o supradenivelare ST care a dispărut odată cu durerea. Autorii consideră și ei,

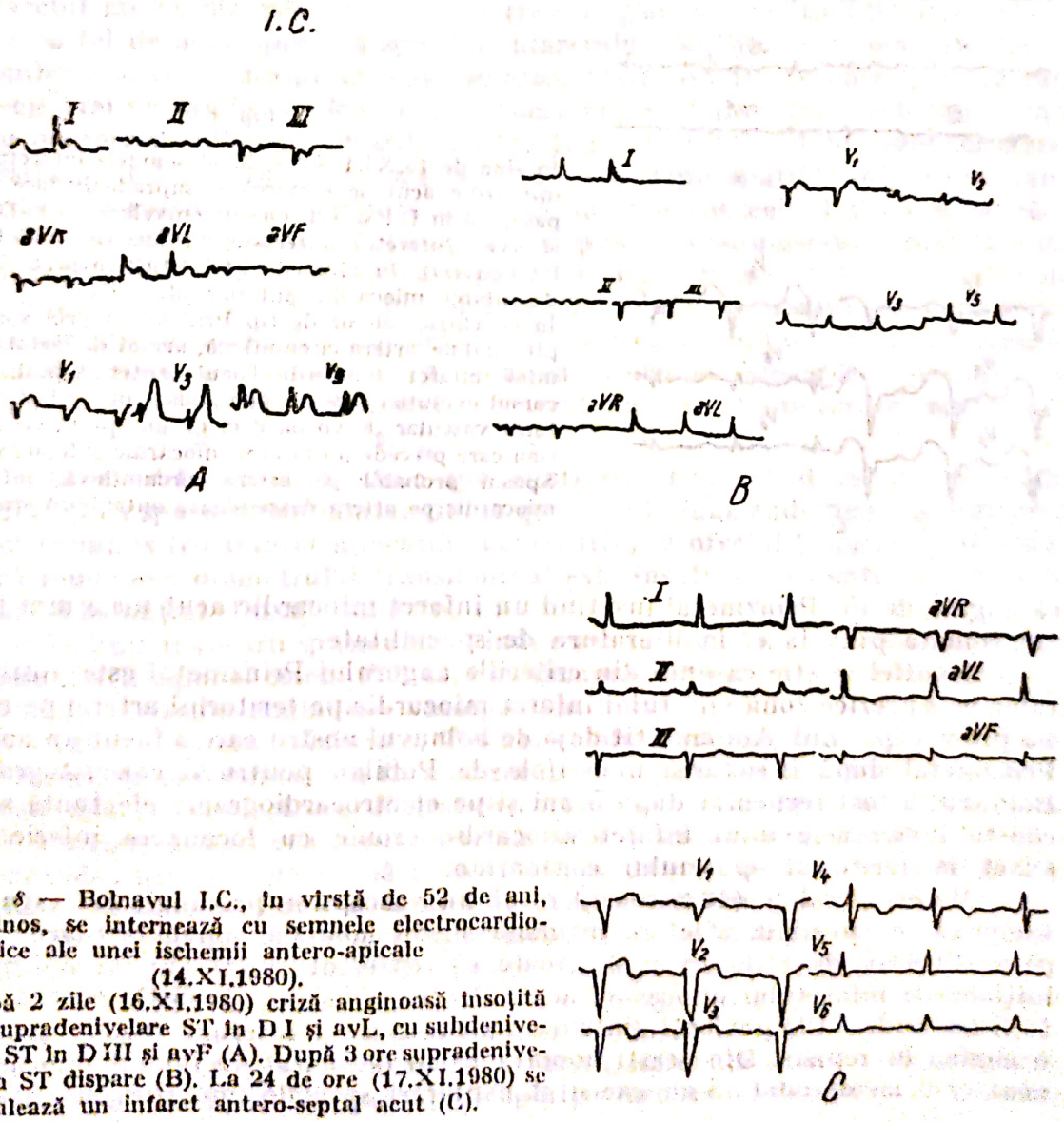


Fig. 8 — Bolnavul I.C., în vîrstă de 52 de ani, anginos, se internează cu semnele electrocardiografice ale unei ischemii antero-apicale (14.XI.1980).
După 2 zile (16.XI.1980) criză anginoasă însoțită de supradenivelare ST în D I și avL, cu subdenivelare ST în D III și avF (A). După 3 ore supradenivelarea ST dispare (B). La 24 de ore (17.XI.1980) se instalează un infarct antero-septal acut (C).

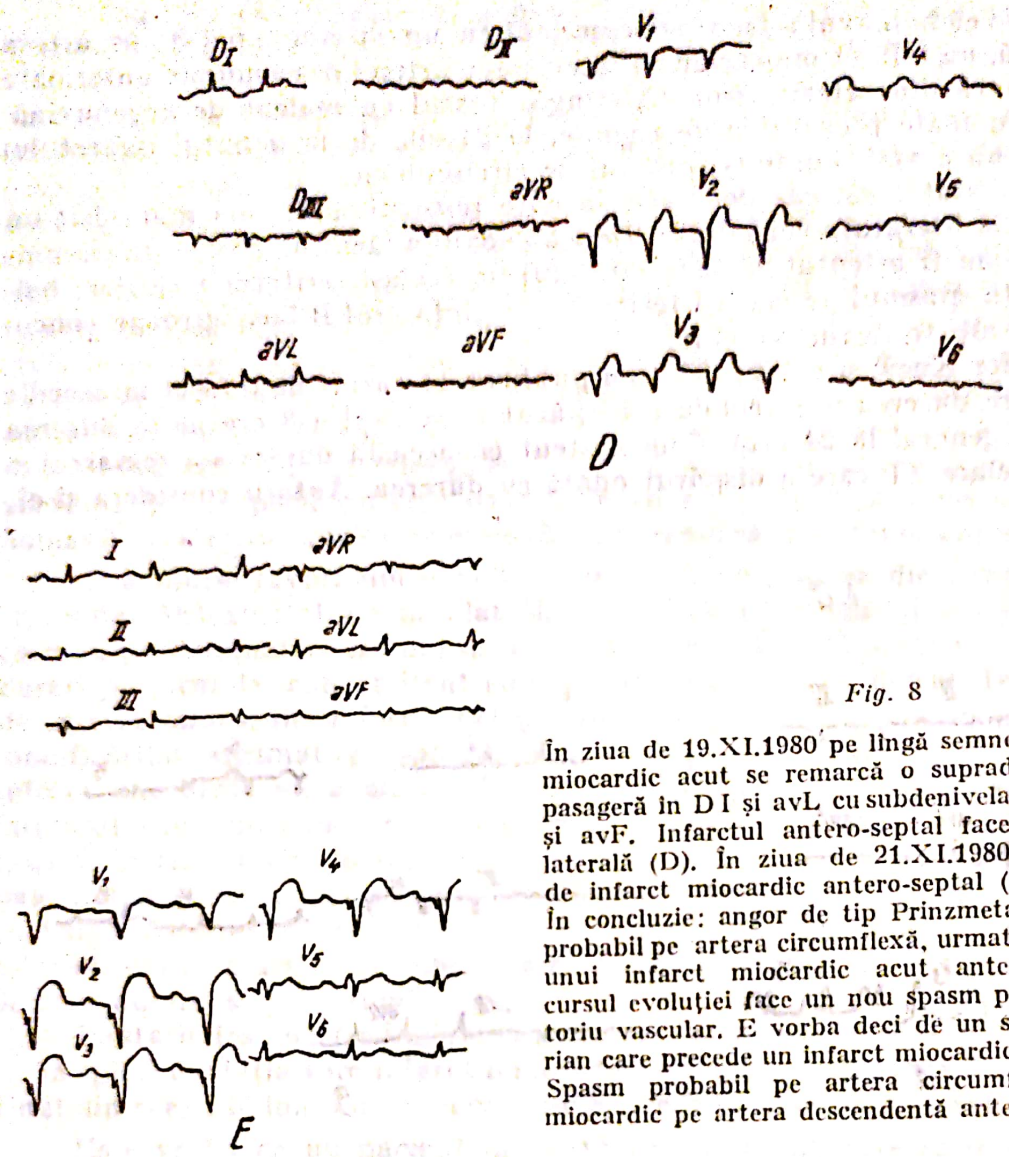


Fig. 8

În ziua de 19.XI.1980 pe lîngă semnele infarctului miocardic acut se remarcă o supradenivelare ST pasageră în D I şi avL cu subdenivelare ST în D III şi avF. Infarctul antero-septal face o extindere laterală (D). În ziua de 21.XI.1980 aspect ECG de infarct miocardic antero-septal (E).
În concluzie: angor de tip Prinzmetal prin spasm probabil pe artera circumflexă, urmat de instalarea unui infarct miocardic acut antero-septal. În cursul evoluţiei face un nou spasm pe acelaşi teritoriu vascular. E vorba deci de un spasm coronarian care precede un infarct miocardic şi îi succede. Spasm probabil pe artera circumflexă, infarct miocardic pe artera descendentă anterioară stîngă.

că angina de tip Prinzmetal însoţind un infarct miocardic acut nu a mai fost menţionată pînă la ei în literatura de specialitate.

Dealtfel se ştie că unul din criteriile angorului Prinzmetal este posibilitatea de a prezice zona viitorului infarct miocardic pe teritoriul arterei pe care s-a produs spasmul. Am amintit deja de bolnavul nostru care a făcut un angor Prinzmetal după injectarea unei fiole de Pobilan pentru o colecistografie. Bolnavul a fost rechemat după 5 ani şi pe electrocardiograma efectuată s-au constatat semnele unui infarct miocardic cronic cu localizare inferioară, exact în teritoriul spasmului coronarian.

Maseri şi colab. (482) consideră că un vasospasm prelungit cu stagnare sanguină, cu posibilă afectare intimală şi/sau medială, agregare plachetară prin eliberare de tromboxan A_2 poate să reprezinte unul din mecanismele iniţiale ale infarctului miocardic acut. Pentru a verifica această ipoteză autorii au studiat 193 pacienţi dintr-o serie consecutivă internaţi în CCU pentru o angină de repaus. Din aceşti bolnavi 29 au dezvoltat un infarct miocardic acut şi 7 au decedat. S-au executat explorări speciale (monitorizare hemo-

Scanned with OKEN Scanner

dinamică permanentă a activității inimii drepte și stîngi, scintigrama cu Thaliu ^{201} în timpul unui acces anginos apărut în repaus, coronarografie în timpul accesului ischemic) și se comunică rezultatele la 9 din cei 55 de pacienți supuși unor atare explorări.

La acești pacienți autorii au demonstrat că: nici o creștere a nevoii de oxigen a miocardului nu precede debutul anginos de repaus; există o reducere a perfuziei miocardice regionale (decelabilă prin scintigrama cu Thaliu^{201}) și un vasospasm coronarian (evidențiat coronarografic) în timpul anginei de repaus. La 3 pacienți angiografia, făcută chiar la debutul infarctului miocardic acut, a arătat un vas complet ocluzionat, care nu a răspuns la terapia cu nitrați administrați intracoronarian. Coronarografia, repetată 24 de ore mai tîrziu, practicată pentru a verifica eficacitatea tratamentului cu heparină la 2 pacienți și post-mortem la un pacient a arătat permeabilitatea vaselor recanalizate.

Implicarea spasmului coronarian în inducerea infarctului miocardic a fost semnalată și de alți autori (Dhurandhar — 189 —). Se știe că, de obicei, infarctul miocardic este precedat de crize anginoase, dar unii pacienți nu au nici un fel de acuze pînă la apariția infarctului. Multă vreme s-a susținut că tromboza acută apare pe un vas stenozat. Studii relativ recente (printre care și cele mai vechi ale lui Iliescu și Kleinerman) au demonstrat că bolnavii care mor precoce de infarct miocardic au foarte rar trombuși în arterele coronare; aceștia apar la cei ce decedează la cîteva zile după apariția infarctului miocardic. Se susține că tromboza este mai mult o consecință decît o cauză a infarctului miocardic și astfel se poate sugera că vasospasmul a fost la baza inducerii infarctului. Acest vasospasm se poate perpetua prin secreția de substanțe vasoactive și poate conduce la tromboza vasului cu extinderea necrozei miocardului. Se consideră că dacă această ipoteză e validă, terapia vasodilatatoare ar fi utilă în prevenirea ischemiei miocardice și limitarea dimensiunii infarctului. Spasmul a generat un infarct miocardic recurent la un atlet de 25 de ani (El Maraghi — 223 —).

În condiții experimentale (pe cîini) s-a demonstrat (Gertz și colab. —277 —) că spasmul coronarian poate genera o leziune endotelială și formarea unui trombus (cu infarct miocardic consecutiv) la nivelul localizării lui, chiar dacă reducerea diametrului transluminal este insuficientă pentru a altera în mod substanțial fluxul sanguin.

Pe linia invocării spasmului în inducerea infarctului miocardic semnalăm studiul lui Biagini și colab. (59) care au demonstrat leziuni celulare miocardice în timpul crizelor anginoase vasospastice.

Autorii japonezi Koiwaya, Torii și colab. au înregistrat supradenivelări ST recurente la 6 bolnavi în faza de recuperare a unui infarct miocardic acut. Aceste modificări electrocardiografice au fost sau nu însoțite de dureri toracice, dar fără creșteri enzimatice care să semnifice o nevroză. Spasmul a putut fi reprodus prin o ergonovină și demonstrat, la unii bolnavi coronarografic. Tulburările de ritm induse de spasm pot genera disritmii grave.

Spasmul poate fi invocat și la muncitorii din fabricile de muniții care fac crize de angor pectoris cînd nu mai sînt expuși la nitroglicerină. Introducerea cateterului la persoanele supuse coronarografiei poate determina, la o proporție de 1—2%, un spasm al coronarei drepte.

Bolnavii suferind de un angor instabil („iminență de infarct", „sindrom intermediar" etc.) pot fi suspectați de apariția insolită a unui spasm coronarian

Scanned with OKEN Scanner

mai ales atunci cînd după ce au efectuat eforturi foarte mari (de exemplu au urcat un munte) nu mai pot urca nici cîteva trepte fără a face o criză anginoasă. Este greu de presupus, cum se exprimă unii autori, că în aceste cazuri s-au produs într-un timp așa de scurt modificări aterosclerotice stenozate.

Emoțiile sînt incriminate în declanșarea anumitor crize anginoase și vasospasmul poate fi o explicație plauzibilă pentru apariția unui angor atipic la femei cu coronare normale.

Cercetările *biochimice* legate de producerea spasmului coronarian nu sînt prea numeroase, dar se pare că în angorul de tip Prinzmetal există o creștere statistic semnificativă a serotoninei. Acțiunea vasoconstrictoare a tromboxanului A_2 (alături de prostaglandina G) este, de asemenea, bine cunoscută. Lewy și colab. (441) au pus la punct o metodă radioimunologică specifică pentru dozarea tromboxanului B_2 plasmatic, care este metabolitul stabil al tromboxanului A_2. S-a făcut un studiu comparativ pe mai multe loturi de pacienți: subiecți normali, pacienți cu coronarografia demonstrînd o stenoză importantă (>75%) și bolnavi cu angor Prinzmetal (în afara accesului anginos, în timpul lui și la 5—10 minute după el). Rezultatele obținute au fost următoarele: 1) la subiecții normali tromboxanul B_2 nu a fost detectat în plasmă; 2) la grupul cu stenoză coronariană semnificativă media tromboxanului B_2 plasmatic a fost $0,53 \pm 0,16$ pmol/ml; 3) în angorul Prinzmetal, în afara crizei media a fost $1,67 \pm 0,42$ pmol/ml, în timpul anginei a fost $2,83 \pm 0,53$ pmol/ml și la 5—10 minute după criza anginoasă a fost $6,41 \pm 1,46$ pmol/ml. Rezultă că și în afara crizei valorile plasmatice ale tromboxanului B_2 sînt mai mari în angorul Prinzmetal față de cel clasic și aceste valori cresc în timpul accesului anginos și mai ales la 5—10 minute după acest acces. Acest diagnostic ar fi util pentru diagnosticul variantei de angor și, evident, pentru tratamentul adecvat al ei. Am remarca totuși faptul că numărul cazurilor investigate este relativ mic și că metoda nu e la îndemîna oricărui laborator medical, deși pare foarte seducătoare.

Tada, Kuzuya și colab. au determinat nivelurile plasmatice ale tromboxanului B_2 în sinusul coronar, în aortă și în vena periferică la 30 de bolnavi cu *angor pectoris*. Determinările s-au făcut radioimunologic folosind anti-tromboxan B_2, antiser și $(H^3)TxB_2$. Acizii lipoici au fost extrași din plasmă după tratarea eșantioanelor cu EDTA și Indometacin. La 18 pacienți cu angor de efort și stenoză coronariană semnificativă, documentată coronarografic, s-a constatat o creștere marcată a TxB_2 în periferie (505 ± 178 pg/ml plasmă) în comparație cu 24 pacienți normali (254 ± 89 pg/ml plasmă). S-a determinat TxB_2 în aortă și sinusul coronar, la 10 pacienți, în timpul *pacing*-ului atrial, măsurîndu-se simultan și fluxul sanguin în sinusul coronar. Nivelul $T \times B_2$ a crescut marcat în timpul ischemiei miocardice induse de *pacing*, lucru care nu s-a consemnat la 4 subiecți cu coronare normale. La 12 bolnavi cu angor de tip Prinzmetal s-au remarcat valori extrem de crescute în periferie (802 ± 249 pg/ml plasmă). La 2 din 5 cazuri eșantioanele coronariene au evidențiat niveluri crescute ale TxB_2 în timpul acceselor spontane sau a celor induse de ergonovină sau de *pacing* atrial, care au fost însoțite de vasospasm coronarian.

Este util să știm că Tromboxanul A_2 (TxA_2) este produs de o enzimă a microzomilor vasculari și provoacă vasoconstricție și creșterea agreagabilității plachetare. Semiviața tromboxanului A_2 este de 30 de secunde, el transformîndu-se în produsul stabil TxB_2.

Scanned with OKEN Scanner

Este greu de afirmat, în opinia autorilor, dacă TxB_2, crescut prin testul cu ergonovină, este un fenomen primar sau secundar.

Robertson și colab. (citat de Tada și colab.) au observat că sîngele sinusului coronar la bolnavii cu angor Prinzmetal poate să conțină un număr crescut de agregate plachetare în timpul crizei vasospastice. În timpul spasmului și ischemiei miocardice se constată o creștere a TxB_2 atît în sinusul coronar cît și în aortă. Pe baza acestor constatări s-a emis ipoteza că o cantitate semnificativă de TxA_2, la pacienții cu angor Prinzmetal, poate să provină din țesuturi. În felul acesta s-ar explica de ce fenomenul Raynaud se poate, uneori, asocia cu varianta de *angor pectoris*. Autorii ar fi curioși să știe dacă TxB_2 provine din țesutul pulmonar, mai ales cînd hiperventilația este cauza predominantă a inducerii vasospasmului (vezi testul de provocare a vasospasmului coronar prin perfuzie de soluție tampon asociată cu hiperventilație).

Extinderea pe scară largă a *coronarografiei* a condus la decelarea spasmului coronarian, care în varianta de angor fusese doar intuit de Prinzmetal.

Higgins și colab. (338) au reușit să pună în evidență spasmul pe coronare în angorul Prinzmetal și în condițiile în care, la coronarografie, existau leziuni stenozante foarte avansate și fixe și în cazul în care existau leziuni insignifiante și nefixate. Spasmul s-a produs fie spontan, fie a fost indus farmacologic, în special la femei tinere cu coronare permeabile.

Pe o statistică de 1 544 coronarografii efectuate în aproximativ 5 ani, Zacca, Chahine (835) au remarcat prezența spasmului coronarian la 65, deci la o proporție de 4,2%. Spasmul s-a considerat ca fiind indus de cateter la 49 (deci la 75% din cei cu spasm) și a fost interpretat ca spontan la 16 pacienți (25% din cazuri). Toți pacienții (cu excepția unuia cu spasm spontan) au prezentat un sindrom dureros precordial. Această durere precordială a fost interpretată ca fiind expresia: unei angine Prinzmetal (5 cazuri), unei angine instabile (4 cazuri), unei angine clasice (5 cazuri), iar într-un caz era o durere atipică. În 80% din cazuri spasmul a apărut în vecinătatea unei leziuni aterosclerotice. De notat este faptul că în 87% din cazuri spasmul s-a înregistrat pe coronara dreaptă.

Foarte interesantă ni se pare ideea de a studia repercusiunea unor droguri asupra lumenului coronarian (apreciat coronarografic) atît în zona coronariană normală cît și în zona cu modificări aterosclerotice. După o coronarografie de control s-au administrat succesiv: propranolol (i.v.), epinefrină (s.c.) și nitroglicerină (sublingual).

După propranolol și epinefrină s-au obținut diminuări ușoare ale lumenului pe zonele cu coronare normale la pacienții cu durere precordială necaracteristică. În schimb la bolnavii cu variantă de angor diminuarea lumenului a fost mică și similară cu a grupului cu durere toracică necaracteristică pe zonele normale ale arterelor coronare și a fost foarte mare (în special după epinefrină) pe sectoarele cu leziuni aterosclerotice. Creșterea lumenului vascular a fost modestă la ambele grupuri de bolnavi și practic similară și pe zonele normale și pe cele aterosclerotice față de coronarografiile de control. Rezultă clar că la bolnavii cu angină Prinzmetal porțiunea lezată a arterei coronare (și nu artera în întregime) este hipersensibilă la beta-blocant și la stimularea α-adrenergică.

Cipriano și colab. (131) au urmărit timp de 4 ani (în medie) 25 de pacienți cărora li s-a detectat coronarografic un spasm corornaian survenit pe coronare stenozate semnificativ (15), nesemnificativ (8) sau normale (2). Din acești

bolnavi 9 au prezentat complicații cardiace majore (4 au făcut un infarct miocardic în zona anunțată de spasm). Patru pacienți au fost resuscitați dintr-un stop cardiac. Un bolnav a murit în timpul coronarografiei, iar un altul în timpul unei crize anginoase, care a survenit la un an după un infarct miocardic. La 4 pacienți s-a practicat un *bypass* la nivelul spasmului coronarian, toți ameliorîndu-se sau devenind asimptomatici.

Este cunoscut azi faptul că supradenivelarea tranzitorie a segmentului ST poate să apară și la efort. O astfel de supradenivelare a fost constatată de Waters și colab. (806) la 47 din 720 pacienți cărora li s-a practicat un test de efort cu o zi înaintea coronarografiei. La 13 bolnavi cu semne de infarct miocardic (sechele) în repaus, supradenivelarea segmentului ST s-a înregistrat în conducerile în care era prezentă unda Q. Angiocardiografic s-a pus în evidență un segment diskinetic sau akinetic al ventriculului stîng la 34 din 36 pacienți (94%). La 32 din aceștia coronarografia a semnalat o stenoză coronariană ($\geqslant 70\%$) în artera care perfuza regiunea interesată.

La 10 din 11 bolnavi cu angor Prinzmetal supradenivelarea ST apărea la efort în aceleași conduceri în care apărea spontan în timpul crizelor anginoase în repaus. Interesant este faptul că la aceștia nu au existat tulburări de kinetică a ventriculului stîng și numai 3 au prezentat o stenoză coronară ($\geqslant 70\%$). Scintigrama cu Thaliu^{201} a surprins în timpul efortului, la 6 pacienți la care s-a practicat, un mare defect de perfuzie corespunzător cu nivelul supradenivelării ST; acest defect era absent în repaus. Autorii ajung la interesanta concluzie potrivit căreia supradenivelarea ST indusă de efort este probabil cauzată direct de o mișcare segmentară anormală a ventriculului stîng la pacienții cu infarct miocardic în antecedente, iar la cei cu angor Prinzmetal de un spasm coronarian.

Într-un studiu ulterior (în 1982) Waters și colab. au demonstrat faptul că tratamentul cu blocanți ai intrării calciului a făcut ca testul de efort să fie negativ la 10 din 12 pacienți. Ei concluzionează că în varianta de angor rezultatele testului de efort se corelează bine cu gradul activității bolii, dar nu cu anatomia coronariană.

Pentru a demonstra importanța efortului în provocarea unui spasm coronarian redăm în tabelul nr. II experiența noastră pe 26 de cazuri cu variantă de *angor pectoris*:

Tabelul II

	Nr.	Moarte coronariană	Moarte necoronariană	Te*	Pozitiv	Negativ	Efort: Supradenivelare ST la efort	Efort: Te*	Efort: Pozitiv
Înainte de TE* (1979)	12	7	1	4	3	1	2	—	—
După TE*	14	2	—	9	9	—	4	2	2
Total	26	9	1	13	12	1	6(23%)	2	2

TE*=textul cu ergonovină.

Rezultă că din cei 12 bolnavi diagnosticați înainte de introducerea testului cu ergonovină 2 făceau o supradenivelare ST la efort. Acești bolnavi au decedat. Ei au făcut parte din cei 8 care au decedat și cărora, în 1979, nu le-am mai putut executa testul cu maleat de ergonovină. De reținut este faptul că din cei 4 bolnavi testați 3 au avut probă pozitivă.

Din cele 14 cazuri diagnosticate după introducerea testului 4 prezentau supradenivelări ST tranzitorii la efort însoțite de durere precordială care ceda la nitroglicerină. La 2 din aceștia, la care s-u practicat proba cu ergonovină, a putut fi reprodus spasmul. Dealtfel numai la 1 bolnav cu angor Prinzmetal, din 13 supuși testului, spasmul nu a putut fi reprodus.

În general, și în contradicție cu criteriile stabilite de Prinzmetal, accesul de angor Prinzmetal a fost reprodus la 6 din 26 de bolnavi, deci într-o proporție de 23%.

Implicarea efortului în provocarea spasmului coronarian a fost studiată interesant de De Servi și colab. pe 114 bolnavi cu angor Prinzmetal repartizați în 3 grupe: 1) bolnavi cu test de efort normal (n=37); 2) bolnavi cu supradenivelare ST apărută în timpul efortului sau imediat după efort (n=40); 3) bolnavi care prezentaseră subdenivelare ST în timpul efortului (n=37). Corelarea cu datele coronarografice a evidențiat: la grupul 1 — absența unei stenoze coronariene semnificative la 18 pacienți, un vas afectat la 17 și 2 sau mai multe vase afectate la 2 bolnavi; la grupul 2 — absența stenozei semnificative la 9 pacienți, un vas afectat la 18 și 2 sau mai multe vase la 13; la grupul 3 — absența interesării coronarelor s-a semnalat numai la 2 bolnavi, un vas afectat la 19 și 2 sau mai multe vase la 16.

Repetîndu-se testul de efort la 61 pacienți după o medie de 18 luni de la externare s-a putut consemna;

— supradenivelarea ST indusă de efort nu s-a mai semnalat la pacienții tratați chirurgical sau medical;

— subdenivelarea ST evidențiată de efort a fost încă prezentă la toți bolnavii tratați medical, dar a fost absentă la 8 din 13 care nu au fost supuși unui *bypass* aorto-coronarian.

Concluziile generale care s-ar desprinde din acest studiu s-ar concretiza prin: utilitatea testului de efort pentru urmărirea pacienților cu variantă de *angor pectoris* și selecționarea celor avînd cea mai mare probabilitate de a fi ajutați prin revascularizarea chirurgicală a miocardului.

Deși există numeroase lucrări care atestă faptul că spasmul în varianta de angor poate să survină pe artere coronare nemodificate (s-a și izolat „o variantă de angor" — Cheng — pe care am analizat-o deja) se afirmă că, în majoritatea cazurilor, spasmul apare la nivelul unei leziuni organice. Pe o cazuistică proprie adăugată uneia scoasă din literatura de specialitate Mac Alpin (467) găsește spasmul apărînd în 88% din cazuri pe locul unei leziuni organice.

Experimental Sheehan și Epstein au demonstrat (în anul 1982) că riscul fibrilației ventriculare în timpul relaxării spasmului coronarian poate fi mai mare la cei cu coronare stenozate decît la cei fără coronare modificate anatomic.

Coronarografic s-au descris (Bory și colab. — 71 —) 3 aspecte de spasm:

1) Spasm „ocluziv" (dispariția totală și tranzitorie a lumenului).
2) Spasm „stenozant" (o stenoză semnificativă, dar localizată).
3) Spasm „filiform" (reducerea difuză a calibrului arterial).

În afara accesului ischemic spontan spasmul s-a remarcat în următoarele circumstanțe:

Scanned with OKEN Scanner

1) Spasmul spontan indolor. S-a remarcat în 1,48% din cazurile de cardiopatie ischemică cărora li s-a practicat o arteriografie coronariană.

2) Spasmul indus de sondă. Ar avea o incidență de 0,6—3% din cazurile investigate. Este mai frecvent pe coronara dreaptă, deoarece cateterul se angajează mai mult în lumenul vasului, decît pe trunchiul principal al coronarei stîngi (frecvența lui ar fi — după Gensini — de 1 la 3 000 coronarografii). În porțiunea proximală a vasului spasmul prin sondă nu se întovărășește de dureri, de modificări electrocardiografice și dispare spontan la nitroglicerină. Semnificația lui nu este stabilită (simplă reactivitate vasculară la normali sau martor al unei predispoziții spastice?).

3) Spasmul provocat. Testul cel mai utilizat este cel cu maleat de ergonovină.

În mod obișnuit spasmul coronarian se traduce electrocardiografic, așa cum bine se știe, printr-o supradenivelare a segmentului ST, supradenivelare care este expresia fie a unui spasm important de tip ocluziv fie de tip difuz.

Există însă situații (Bory, Benichou și colab.) în care o subdenivelare ST poate să fie expresia unei anoxii subendocardice provocate de un spasm. Iată un bolnav care în cursul unei coronarografii resimte o durere precordială, iar pe traseul ECG se înregistrează o subdenivelare ST în conducerile D_1, D_2, D_3, avF, avL și $V_2 \rightarrow V_6$. Arborele coronar stîng nu se modifică, dar circulația colaterală, care ia naștere din artera coronară dreaptă pentru a revasculariza interventriculara anterioară obstruată, dispare total. După administrarea de nitroglicerină i.v., durerea cedează, electrocardiograma revine la starea anterioară și circulația colaterală reapare. Autorii cred că în acest caz un spasm a indus dispariția unei circulații colaterale. Explicațiile prin care încearcă să justifice apariția unei subdenivelări ST în cursul unui spasm coronarian s-ar concretiza, potrivit opiniei acestor autori, prin următoarele fenomene:

— Caracterele spasmului (durată, intensitate, tip); dacă spasmul lasă să persiste o umplere distală a arterei se produce numai o ischemie moderat subendocardiacă. În unele cazuri se poate observa o trecere de la supradenivelare la subdenivelare, prin simpla variație a intensității spasmului.

— Spasmul poate să intereseze o arteră de calibru mic, care vascularizează un teritoriu puțin important.

— Revascularizarea cvasiimportantă a cîmpului din aval de o arteră aflată în stare de spasm plecînd de la cealaltă arteră coronară prin intermediul unei circulații colaterale, care atenuează efectele anoxiei.

Ca o raritate semnalăm faptul că există spasm coronarian, care survine pe anomalii coronariene, în care există o singură arteră coronară. Pe o astfel de arteră coronară unică (de tip L2 b după Sharbaugh și White) Jawamato. Koiwaya și colab. au descris în anul 1981, la un bărbat în vîrstă de 48 de ani un spasm coronarian, demonstrat coronarografic prin testul cu ergonovină (0,2 mg i.v.). Era vorba de un pacient care în timp ce căra un bagaj de 30 kg a acuzat o durere toracică violentă și și-a pierdut cunoștința. La internarea în spital electrocardiograma prezenta: supradenivelare ST în D_2, D_3, avF și V_1, cu subdenivelare reciprocă în D_1, avL și $V_4—V_6$. În 10 minute fenomenele au dispărut. Testul de efort și înregistrarea Holter nu au semnalat nimic patologic. La coronarografie s-a depistat o arteră coronară, care pornea din sinusul stîng Valsalva, se bifurca și apoi avea o anatomie normală. După ergonovină (0,2 mg) a reapărut durerea cu supradenivelarea în D_2, D_3, avF

Scanned with OKEN Scanner

și V_1, iar coronarografia a dezvoltat o stenoză (90%) în porțiunea proximală a arterei coronare drepte. După nitroglicerină atît fenomenele dureroase, cît și cele electrocardiografice și coronarografice au dispărut.

Introducerea *scintigrafiei* cu Thaliu^{201} pentru depistarea zonelor miocardice hipoperfuzate reprezintă un pas înainte spre valorificarea unor metode neinvazive, lipsite de risc. Valoarea acestei metode pentru diagnosticul cardiopatiei ischemice crește prin combinarea ei cu efortul sau cu alte teste de diagnostic. Vom aminti astfel lucrarea lui Buda, Doherty și colab. (98) care au practicat scintigrafia cu Thaliu^{201} la 28 de bolnavi cu dureri precordiale atipice, în repaus, după un efort maximal și după testul cu maleat de ergonovină (0,05—0,25 mg i.v.). După ergonovină la 16 din 28 pacienți s-a produs un spasm coronarian, care s-a tradus prin durere toracică, supradenivelare ST (la 13), subdenivelare ST (la 3) și defecte de perfuzie sigure. Spasmul coronarian a fost confirmat coronarografic la 15 din 16 pacienți. Din aceștia 15 pacienți, 8 aveau coronare normale, iar 7 prezentau leziuni coronare semnificative, fixate, cu spasm supraadăugat. Scintigrama a fost normală la 7 din 8 pacienți cu coronare normale și anormală la 7 din 8 bolnavi cu coronare stenozate. Interesant este faptul că pe o inimă transplantată s-a semnalat un spasm după efort și după ergonovină. Rezultă că scintigrama cu Thaliu^{201}, efectuată după testul cu ergonovină, poate depista un spasm coronarian la pacienți cu dureri toracice atipice. Efectuată la efort această scintigramă poate diferenția subiecții cu spasm coronarian și artere coronare normale de cei cu spasm coronarian și leziuni fixate. Interesantă este și constatarea că spasmul coronarian poate să apară și la o inimă umană denervată și transplantată.

Explorarea electrocardiografică constituie metoda de bază și la îndemîna oricui pentru diagnosticarea unui spasm coronarian, prin surprinderea unei supradenivelări ST tranzitorii. Aceste supradenivelări apar, în majoritatea cazurilor, în cursul durerii precordiale și dispar odată cu dispariția (spontană sau după nitroglicerină) a durerii. Rezultă că la un bolnav, din a cărui anamneză reținem crize anginoase, explorarea electrocardiografică poate să nu fie concluzivă dacă electrocardiograma e înregistrată în afara crizei. În aceste cazuri, apariția în repaus sau fără un factor oarecare de precipitare a durerii, sau caracterul ei ciclic ne îndrituiesc să facem o înregistrare electrocardiografică prin metoda Holter sau să căutăm să provocăm spasmul prin testul cu maleat de ergonovină.

Există situații în care spasmul coronarian realizînd o ischemie miocardică tipică pentru o angină Prinzmetal să evolueze fără durere. Guazzi și colab. (301) prin monitorizare continuă, timp de mai multe zile, au semnalat supradenivelări ST tranzitorii și modificări pe care ei le consideră tipice pentru angina Prinzmetal (reducerea presiunii arteriale și a indexului cardiac și creșterea rezistenței periferice sistemice și a presiunii capilare pulmonare) la bolnavi fără durere precordială. De notat că la acești bolnavi electrocardiograma obișnuită, testul de efort și coronarografia au fost normale.

Cîteva aspecte privind inducerea prin efort a modificărilor electrocardiografice sugestive pentru un spasm coronarian ni se par interesante. Astfel amintim un studiu al lui Longhurst și Kraus (456) care pe 6 040 teste de efort a semnalat o supradenivelare ST, indusă de efort, la 106 pacienți fără infarct miocardic. Din aceștia, la 46 supradenivelarea ST s-a corelat cu ventriculografia stîngă și coronarografia. La 40 din acești 46 s-a evidențiat o stenoză

Scanned with OKEN Scanner

semnificativă (≥70%). Afectarea descendentei anterioare a fost semnificativ mai frecventă decît a coronarei drepte și a circumflexei. Cu excepția a 3 persoane a existat o corelare anatomică cu derivațiile în care a fost surprinsă supradenivelarea ST la efort. Spre deosebire de alte lucrări, autorii ajung la concluzia că există o corelație puternică a modificărilor electrice cu coronarografia, iar nu cu anomaliile mișcării peretelui ventricular în repaus.

Variația circadiană a crizelor anginoase din varianta Prinzmetal a căutat să fie demonstrată de către Yasue, Omote și colab. (828) care au comparat înscrierea electrocardiografică în timpul efortului pe pistă rulantă cu coronarografia. Efortul a fost realizat dimineața (la ora 8) și după amiaza (ora 3—4). Crizele de angină însoțite de supradenivelare ST au apărut la toți cei 13 pacienți studiați în cursul dimineții și numai la 2 în cursul după amiezii (acești bolnavi aveau o stenoză importantă a arterei descendente anterioare stîngi). Administrarea de propranolol nu a suprimat crizele anginoase induse de efort la nici un pacient, în timp ce Diltiazemul (un antagonist de calciu) a suprimat crizele la toți bolnavii, iar fentolamina la 8 din 9 subiecți.

Coronarografia a semnalat prezența unui spasm coronarian foarte important al arterelor care irigă zona de miocard cu supradenivelare de ST la 4 bolnavi care au prezentat crize prin efort static („handgrip"). Nitroglicerina a dus la dispariția acestui spasm.

Explicația care s-a dat acestei variații circadiene a crizelor anginoase din angorul Prinzmetal se referă, așa cum am mai spus, la rolul important al receptorilor α -adrenergici. Tonusul mușchiului vascular (inclusiv al arterei coronariene) depinde de prezența ionilor de calciu, care sînt necesari pentru activarea ATP-azei miofibrilare. Acțiunea puternică a antagoniștilor de calciu este potențată de ionii de hidrogen. Vasoconstricția apare dacă ionii de calciu cresc sau ionii de H scad, în timp ce vasodilatația e produsă fie prin deficit de calciu, fie prin creșterea concentrației ionilor de hidrogen. În timpul dimineții metabolismul scade și concentrația H-ionilor (a căror producere este legată de metabolism) scade de asemenea, în timp ce după amiaza metabolismul crește și H-ionii cresc.

Un mecanism α-adrenergic al spasmului coronarian indus de efort la pacienți la care testul cu ergonovină a fost, de asemenea, pozitiv propun și Freedman, Dunn și Kelly (255) argumentînd că prevenirea anginei la efort se realizează printr-o α-blocadă sau antagonistul de calciu Verapamil.

La bolnavii cu angină Prinzmetal sigură corelarea electrocardiogramei de efort cu coronarografia și scintigrafia cu Thaliu^{201} a condus la următoarele concluzii (804) : 1) modificările ST din timpul efortului nu sînt predicative pentru stenozele coronariene fixe care ar sta la baza lor; 2) supradenivelarea ST este provocată de spasmul coronarian; 3) la pacienții cu subdenivelare ST angina asociată cu defectele de perfuzie evidențiate de scintigrafia cu Thaliu^{201} sugerează leziuni semnificative.

Un fenomen electrocardiografic relativ recent descris (391) în angina Prinzmetal este cel de alternanțe ale supradenivelării segmentului ST. Acest fenomen se întovărășește de tulburări de ritm, care uneori pot fi foarte serioase (aritmii ventriculare, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară). Rezultă că depistarea fenomenului de alternanță a supradenivelării ST atenționează asupra posibilității de survenire în timpul accesului anginos a unor aritmii ventriculare severe. În opinia autorilor mecanismele posibile invocate pentru explicarea acestui fenomen ar fi: 1) insuficiența unor regiuni miocardice de a

Scanned with OKEN Scanner

depolariza o bătaie alternantă datorită variațiunii în conducere și efectului refractar instalat între zonele ischemice și neischemice ale miocardului; 2) alternanțele electrice ale potențialului de acțiune transmembranar în timpul repolarizării (fazele 2 și 3) cauzate de modificări în rata și extinderea transferului electrolitic prin membranele celulare în timpul ischemiei. În general alternanța supradenivelării ST reflectă o stare electrică instabilă a miocardului. S-a descris (de către aceiași autori) la bolnavii cu variantă de angină (la un număr mic) și o alternanță a liniei de bază TQ întovărășită, de asemenea, de aritmii ventriculare serioase.

Este cunoscut, încă din criteriile formulate de Prinzmetal, frecvența sporită cu care survin tulburările de ritm și de conducere în varianta de angor. Este de asemenea cunoscută creșterea amplitudinii undei R în timpul accesele-lor dureroase din această formă de angor. În legătură cu acest semn electric ne-am expus și experiența noastră. S-a căutat să se stabilească (383) o relație între amplitudinea supradenivelării ST și a undei R și frecvența apariției tulburărilor de ritm. Autorii au ajuns la concluzia potrivit căreia cu cît supradenivelarea ST este mai mare sau amplitudinea undei R este mai mare, în timpul accesului anginos, cu atît aritmiile sînt mai frecvente. Se pare că studierea performanței miocardice și a coronarografiei la acești pacienți a condus la constatarea că tulburările de ritm nu au nici o relație cu fracția de ejecție și s-ar detecta mai frecvent la bolnavii cu coronare normale.

Verificarea spasmului coronarian ca mecanism patogenic în varianta de angor (și nu numai în ea) capătă o nouă dimensiune odată cu introducerea *testelor farmacodinamice*, care utilizează substanțe care, prin acțiunea lor coronaroconstrictoare, provoacă o supradenivelare pasageră a segmentului ST însoțită (de regulă) de o durere precordială, care (de obicei) cedează la nitroglicerină.

Yasue și Benett, Endo și colab. au utilizat metacholina sau epinefrina pentru reproducerea spasmului în angina Prinzmetal. Utilizarea acestor substanțe e părăsită azi, cînd locul lor a fost luat de maleatul de ergonovină.

Stein și colab. (1949), Hoepler, Clark, Schroeder (1975) au fost primii care au imaginat și au introdus testele cu maleat de ergonovină. Din 1975 și pînă în 1979 în literatura engleză s-au semnalat aproximativ 400 de pacienți cărora li s-a aplicat acest test. Noi l-am introdus în țară în 1979 și am comunicat primele rezultate în 1980 (565, 566, 567, 568). Am folosit produsul românesc Ergomet.

Există diferite modalități de a se introduce i.v. maleatul de ergonovină, ele variind în funcție de doză, de timpul la care se fac reinjectările și de timpul de urmărire electrocardiografică și clinică.

Vom reda metoda pe care o folosim noi: i se explică bolnavului în ce constă metoda și îl invităm să ne semnaleze orice fel de simptom pe care eventual l-ar prezenta; i se face o înregistrare prealabilă în cele 12 derivații clasice; viteza de rulare a hîrtiei va fi de 25 mm/s deoarece se consumă multă hîrtie; se încarcă într-o seringă două fiole de Ergomet (corespunzînd la 0,40 mg maleat de ergonovină), într-o seringă separată se încarcă 100 mg xilină; avem la îndemînă tablete de nitroglicerină și un defibrilator pus în stare de funcționare (pe care noi nu l-am folosit niciodată); de asemenea aparatul electrocardiografic trebuie să aibă și un cardiovizor care monitorizează continuu electrocardiografic bolnavul; se injectează i.v. sub formă de bolus, în circa 5 secunde, 0,05 mg Ergomet (1/4 dintr-un ml) și se face o înregistrare electrică

Scanned with OKEN Scanner

imediat; se continuă înregistrarea din minut în minut și după 5 minute, dacă pacientul nu are durere sau supradenivelare ST pe traseu, se injectează 0,15 mg Ergomet (3/4 dintr-un ml) continuîndu-se înregistrările din minut în minut alte 5 minute, cînd se injectează 0,20 mg (adică 1 ml) și executăm trasee electrocardiografice din minut în minut încă 5 minute. Dacă bolnavul are durere precordială sau supradenivelare ST se administrează nitroglicerină și se continuă înregistrarea în fiecare minut pînă la dispariția durerii sau a modificării electrocardiografice. Administrăm xilină numai dacă inetrvin extrasistole ventriculare mai frecvente sau cuplate, iar defibrilarea electrică o rezervăm fibrilației ventriculare sau tulburărilor de ritm rebele la xilină. Considerăm testul pozitiv dacă pe electrocardiogramă se înregistrează o supradenivelare ST de cel puțin 2 mm pe cel puțin 2 complexe consecutive.

Comparînd caracterul clinic și durata episoadelor anginoase induse de ergonovină, Curry și colab. (165) au remarcat că ele sînt impresionant de asemănătoare cu cele spontane. Din cazuistica proprie notăm un bolnav, în vîrstă de 54 ani, care este descoperit ca avînd sechelele unui infarct anteroseptal fără să-și amintească existența în trecut a unei crize dureroase precordiale; este vorba deci de un infarct mut; în ultima săptămînă remarcă prezența unei dureri precordiale de intensitate moderată, cu iradiere în membrul superior stîng ori de cîte ori ia contact cu un aer rece sau cu ceața; i se practică testul cu Ergomet și la injectarea celei de-a treia doze (0,20 mg, în total 0,40 mg) ne relatează că durerea precordială este identică cu cea pe care o are cînd vine în contact cu aerul rece sau cu ceața; în același timp se remarcă o supradenivelare ST tranzitorie antero-apicală.

Cuplarea testului cu coronarografia ni se pare deosebit de utilă pentru aprecierea modificărilor electrocardiografice. În funcție de doză se pot obține diminuări ale diametrului coronarian între $16 \pm 1,4\%$ și $20 \pm 1,3\%$ (131), de regulă difuze, care electrocardiografic fie că nu dau modificări, fie că accentuează o ischemie preexistentă. La bolnavii cu o diminuare a diametrului de $>85\%$ se surprinde pe traseul electrocardiografic o supradenivelare a segmentului ST; este vorba în acest caz de un spasm care se poate întîlni în primul rînd la bolnavii cu angor Prinzmetal, dar și la bolnavii cu angor clasic sau la bolnavii cu infarct miocardic în antecedente. Dacă diminuarea diametrului coronarian este mică, așa cum am amintit, se vorbește (Cipriano) de un răspuns farmacologic normal al arterei la drog. Acest răspuns se consideră ca fiind datorat unei acțiuni vasoconstrictoare directe a substanței, care este independentă de controlul nervos extrinsec al inimii.

Diminuarea marcată a lumenului coronarian, consecutivă probei, se însoțește de o scădere marcată a fluxului sanguin în sinusul coronar și în vena mare a inimii. Aceste modificări nu se semnalează dacă reducerea lumenului arterial nu este de $\geqslant 70\%$ (Feldman și colab. — 242 —).

O stenoză $>70\%$ a coronarelor însoțită de un defect de perfuzie (evidențiat prin scintigrama cu Thaliu^{201}) și de o producție miocardică regională de lactat s-au dovedit a fi, consecutiv administrării ergonovinei, expresia unui vasospasm de regulă pe coronare normale la bolnavi cu durere toracică tipică (Rothman și colab, —656—).

Autorii francezi (Delahaye, Touboul și colab. —182 —) consideră că se poate vorbi de 3 forme de angină tip Prinzmetal: 1) forma *de novo*, la care durerea precordială inaugurală este însoțită de manifestarea electrocardiografică tipică; 2) forma secundară, în care este vorba de un angor clasic cu

Scanned with OKEN Scanner

dureri însoțite sau nu de manifestări electrice de tip ischemic și în care, ulterior, durerea se însoțește de o supradenivelare pasageră a segmentului ST și 3) forma secundară unui infarct miocardic acut. Din experiența noastră (peste 60 de teste executate) reținem faptul că am întîlnit și angor *de novo* și angor Prinzmetal secundar. În privința infarctului miocardic semnalăm constatarea că aplicarea testului la 6 cazuri de infarct miocardic acut, la 30 zile de la debutul afecțiunii, nu ne-a ocazionat nici o modificare care să ne sugereze prezența unui spasm coronarian. În schimb din 9 bolnavi cu infarct miocardic în stadiu de sechele 5 au prezentat supradenivelări ST tipice pentru prezența unui spasm coronarian. Trei din acești bolnavi ni se par foarte interesanți: 1) un bolnav cu angor clasic fără modificări electrocardiografice în repaus și după efort, care face o criză de angor Prinzmetal concomitent cu un șoc anafilactic după Pobilan și care, revăzut după 5 ani, prezintă sechelele unui infarct exact în teritoriul spasmului; testul cu Ergomet declanșează un spasm pe alt teritoriu coronarian; 2) un bolnav cu sechelele unui infarct miocardic antero-septal mut cu supradenivelări antero-apicale, deci în vecinătatea localizării după ergonovină; 3) un bolnav care a făcut la vîrsta de 32 de ani un infarct miocardic inferior după care nu a mai avut nici un fel de durere; după 8 ani testul cu maleat de ergonovină surprinde o supradenivelare ST pe D_1 și avL, deci pe un alt teritoriu coronarian. Ne întrebăm dacă în ultimul caz infarctul miocardic nu a survenit pe coronare indemne și nu a fost consecința unui spasm coronarian și nu a unei tromboze. Tot la acest bolnav este de remarcat spasmul coronarian latent pe care ergonovina îl face manifest. În sfîrșit o altă caracteristică a acestui caz o reprezintă faptul că tatăl acestui pacient a fost purtătorul unei arteriopatii aterosclerotice periferice; la un moment dat a acuzat o criză anginoasă și s-a considerat că a făcut un infarct miocardic, dar supradenivelarea ST din D_{II}, D_{III} și avF a fost pasageră; după cîtva timp bolnavul a prezentat o nouă criză anginoasă în timpul somnului urmată de un edem pulmonar acut și exitus.

Dintr-un număr mai mare de bolnavi cu angor pectoris clasic 3 au prezentat supradenivelări ST pasagere, la unul din pacienți înregistrîndu-se concomitent un bloc major de ramură dreaptă.

Descifrarea semnificației unei dureri anginoase se poate sprijini și pe testul cu maleat de ergonovină. Școala de cardiologie de la Lille (Bertrand, Lablanche, Tilmant — 56 —) care dispune de o vastă experiență în privința spasmului coronarian (Bertrand a expus experiența europeană în acest domeniu la simpozionul de la Anaheim — California — din toamna anului 1979, simpozion consacrat spasmului coronarian) a efectuat testul cu Methergine la 273 pacienți cu durere precordială. Protocolul folosit a fost al unei injectări unice de 0,4 mg Methergine i.v., sub formă de bolus. Tensiunea arterială, electrocardiograma și coronarografia au fost repetate la 1, 3 și 5 minute. Pacienții au fost împărțiți în 4 grupe: 1) cu durere toracică atipică; 2) cu durere tipic anginoasă în timpul efortului; 3) cu durere anginoasă tipică în repaus; 4) cu durere atît la efort cît și în repaus. Din cei 273 de pacienți, 32 din grupa *3* și 5 din grupa *4* aveau o supradenivelare ST în timpul crizelor anginoase.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizînd şi coronarografia rezultatele s-ar putea schematiza astfel:

	Număr	*Spasm*	*Fără spasm*
Grupa 1	94	0	94
Grupa 2	39	1	38
Grupa 3	98	45	53
Grupa 4	42	7	35
Total	273	53	220

Se remarcă faptul că spasmul e foarte rar la bolnavii cu durere toracică atipică sau cu durere anginoasă la efort. În schimb este destul de frecvent (37%) la bolnavii cu angor de repaus. Rezultă de aici concluzia că depistarea spasmului trebuie s-o iniţiem în special la bolnavii care remarcă apariţia durerii precordiale în repaus. Aceasta este de fapt şi atitudinea noastră, mai ales dacă bolnavii semnalează apariţia crizelor anginoase în timpul somnului sau aceste crize se repetă conform unui anumit orar ciclic.

Am amintit deja experienţa noastră în care spasmul coronarian apare pe teritorii diferite, în momente diferite sau cazul în care pe un teritoriu vascular coronarian se semnalează un infarct miocardic acut, iar pe altul un spasm, care continuă şi după instalarea infarctului. Facem această rememorare deoarece Dunn, Kelly şi Uren (215) au publicat, în 1979, cazul unui bolnav, în vîrstă de 60 de ani, care făcea spasm coronarian pe artere coronare separate şi în momente diferite şi vorbesc despre acesta ca „primul exemplu documentat în care spasmul coronarian s-a produs pe artere separate în momente diferite".

Testul cu maleat de ergonovină dă indicaţii preţioase în privinţa tratamentului. La ora actuală este bine cunoscut rolul benefic al antagoniştilor de calciu la bolnavii cu spasm coronarian. Medicamentul cel mai eficace este nifedipina (Adalat). În experiment acut (756) s-a demonstrat că tratamentul cu nifedipină împiedică producerea spasmului prin testul cu ergonovină. Autorii japonezi raportează o eficacitate a blocanţilor de calciu, într-un studiu longitudinal, extins pe mai mulţi ani, pînă la 75% din cazuri.

Se ştie că ergonovina ar acţiona asupra arterelor coronare printr-un triplu mecanism: prin intermediul receptorilor α-adrenergici (şi se ştie că marile trunchiuri coronariene sînt bogate în astfel de receptori), prin intermediul ionilor de calciu şi prin acţiune directă pe fibra musculară netedă a vasului. Experimental Yokohama, Goldman şi Henry (833) au demonstrat la iepurii hrăniţi cu colesterol 2% timp de 10 săptămîni că arterele ateroscleratice vădesc o hipersensibilitate marcată la stimuli α-adrenergici şi la ergonovină concomitent cu o depleţie parţială a norepinefrinei. Această hipersensibilitate este mediată, în mare parte, printr-un mecanism serotoninergic.

Studiind efectele hemodinamice ale testului cu ergonovină Orlick şi colab. (573) au constatat că, în ciuda creşterii nevoilor metabolice miocardice (estimată prin dublul produs), nu a existat o creştere în rezistenţa vasculară coronariană. A existat în plus o mărire semnificativă a diferenţei arterio-venoase în oxigenul coronarian.

Utilizarea testului cu ergonovină cuplat cu coronarografia poate surprinde, cum am mai spus, un spasm coronarian concomitent cu o supradenivelare ST şi o durere precordială. Nu este lipsit de utilitate să amintim că

Scanned with OKEN Scanner

există împrejurări (ce e drept puține), în care durerea precordială să survină în lipsa spasmului coronarian sau a modificărilor electrocardiografice. Koch și colab. (394) au demonstrat prin manometrie esofagiană, concomitentă cu o perfuzie cu maleat de ergonovină, apariția unei dureri precordiale care nu este consecința unui spasm coronarian, ci a unei disfuncții motorii esofagiene (a unui spasm esofagian).

În afară de implicarea lui în explicația patogenică a unor cazuri de infarct miocardic, spasmul coronarian poate fi evidențiat și la anumiți bolnavi cu angină pectorală clasică. Pe un prim lot de bolnavi cu angor clasic stabil am reușit să surprindem supradenivelări ST pasagere la 3 din 22 de bolnavi. Același lucru l-au constatat coronarografic Weisinger, Winer și Glassman (813) care conchid că spasmul coronarian sever indus de ergonovină nu poate fi limitat numai la pacienți cu variantă de angor pectoris, el putînd să apară și în angina clasică, dar semnificația acestei constatări urmează să fie lămurită.

Există 3 criterii de pozitivitate a testului (71):

1) Criterii angiografice, care s-ar traduce prin:

— diminuarea difuză a calibrului, moderată (o stenoză de 20—30%), care reprezintă o reacție farmacologică normală;

— stenozarea (70—100%) localizată sau difuză (reacție patologică);

— dacă reducerea este de 30—70% se cere și un criteriu electrocardiografic de pozitivitate.

2) Criterii electrocardiografice:

— subdenivelarea sau supradenivelarea segmentului ST;

— negativarea undei T.

3) Criterii algice:

— efecte secundare: greață, căldură, cefalee, dureri precordiale (care uneori nu se însoțesc de modificări electrocardiografice).

Se apreciază că sensibilitatea testului e bună (pe o statistică citată de Bory și colab. — 71 — din 66 teste făcute în angina Prinzmetal 62 au fost pozitive). În privința specificității se apreciază că există o similitudine între crizele spontane și cele provocate, că injectarea de ergonovină la subiecți sănătoși nu a produs pozitivitatea testului. Proba cu ergonovină prezintă de asemenea o bună reproductibilitate.

Testul cu ergonovină se consideră pozitiv (în opinia lui Achuff și colab. — 3 —) dacă sînt prezente două din următoarele constatări: spasm coronarian vizibil coronarografic, durere toracică tipică, modificări electrocardiografice sau un defect de umplere reversibil la scintigrafia cu Thaliu[201]. La aceste manifestări se mai pot adăuga (162): producerea crescută de lactat și creșterea presiunii telediastolice a ventriculului stîng.

Asupra nocivității testului cu ergonovină majoritatea autorilor remarcă inocuitatea lui, semnalînd numai prezența unei hipertensiuni și a unor tulburări de ritm (în special extrasistole) cu caracter pasager.

Pentru Curry, Pepine, Sabom și Conti (165) testul nu a condus niciodată la: moarte, infarct miocardic acut, fibrilație ventriculară sau tahicardie paroxistică prelungită.

Prezența complicațiilor a fost înregistrată la 4 din 30 de teste pozitive (171); 2 pacienți au necesitat administrarea de vasopresoare pentru hipotensiunea arterială provocată.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori tulburările produse de maleatul de ergonovină pot să apară tardiv după injectarea substanței, ceea ce implică o urmărire mai atentă și mai îndelungată a bolnavului testat. Schurtz, Lesbre și colab. (680) au semnalat extrasistole ventriculare cu fenomenul R/T la 25 de minute de la injectarea unei doze unice de 0,4 mg ergonovină.

Spasmul coronarian sever a condus la stop cardiac la 4 bolnavi, studiați de Buxton și colab. (104). Trei au sucombat, iar unul a fost salvat prin introducerea intracoronariană a nitroglicerinei, deoarece vasospasmul nu a dispărut după administrarea sublinguală sau intravenoasă a nitroglicerinei. Pentru acest motiv unii autori consideră că e necesară o selecționare judicioasă a bolnavilor care urmează să fie testați, iar testul trebuie să fie executat în unități de reanimare.

Riscul testului a fost evidențiat și pe baza unui studiu multicentric francez, care a luat în considerație un număr de 880 probe practicate (Bory și colab. —71 —). S-au consemnat:

— o mortalitate de 0,22%;
— tulburări de ritm ventriculare 1,35%;
— infarct miocardic 0,57%;
— bloc atrio-ventricular 0,44%;
— angor subintrant 0,8%.

Deși se referă la cazuri rare, literatura medicală a ultimilor ani semnalează și ocluzii coronare ireversibile după testul cu ergonovină.

Astfel, în 1981, Crevey, Owen și Pitt au comunicat cazul unui pacient cu variantă de *angor pectoris*, la care coronarografic procesul de ateroscleroză interesa trei vase. Imediat după administrarea a 0,05 mg ergonovină s-a dezvoltat o ocluzie totală a coronarei drepte, adiacentă unei leziuni severe și fixate. Marile cantități de nitroglicerină administrate sublingual au fost ineficace și nu au putut împiedica producerea unui infarct miocardic acut transmural.

Complicațiile testului cu maleat de ergonovină sînt, așa cum am amintit, în general minore (greață, cefalee, ușoară creștere a tensiunii arteriale, extrasistole ventriculare etc.). Goldberg (citat de autori) a semnalat o creștere a extracției miocardice de lactat, consecutivă ergonovinei.

Buxton și colab. au comunicat 5 cazuri, care după ergonovină au făcut complicații serioase, inclusiv 3 decese (prin hipotensiune, fibrilație ventriculară și disociație electromecanică).

Benaceraf a descris un infarct miocardic subendocardic la 30 de minute după test, iar un caz similar după o perioadă prelungită de hipertensiune indusă de ergonovină au comunicat Waters și colab.

Maseri și colab., care (așa cum am arătat) au incriminat posibilitatea spasmului coronar de a produce moarte subită, acces anginos sau infarct miocardic au comunicat 3 cazuri de angor de tip Prinzmetal cu moarte subită, în care însă ergonovina nu a putut fi incriminată, dar leziunea aterosclerotică a interesat 2 sau 3 vase.

Goldberg și colab. consideră că doza minimală necesară provocării spasmului este de 0,1—0,15 mg.

Pentru Crevey și colab. testul cu ergonovină trebuie practicat după efectuarea coronarografiei și trebuie evitat dacă se constată o ateroscleroză coronariană avansată. Este bine să se înceapă testul cu ergonovină cu o doză foarte mică (0,025 mg sau 0,0125 mg). Nitroglicerina se recomandă a se

Scanned with OKEN Scanner

administra intracoronarian. Dacă acest lucru nu este posibil, ei recomandă a se administra fentolamina, pentru a antagoniza stimularea puternică a α-receptorilor indusă de ergonovină. Prazosinul, care este un puternic blocant al α_1-receptorilor, poate fi mult mai eficace dacă este administrat i.v.

Noi considerăm, pe baza experienței noastre, că administrarea maleatului de ergonovină în doze crescînde (0,05 mg, 0,15 mg, 0,20 mg) la intervale de 5 minute nu determină complicații majore. Așa cum am amintit am executat testul și la bolnavi cu infarct miocardic acut (la 30 zile de la debutul

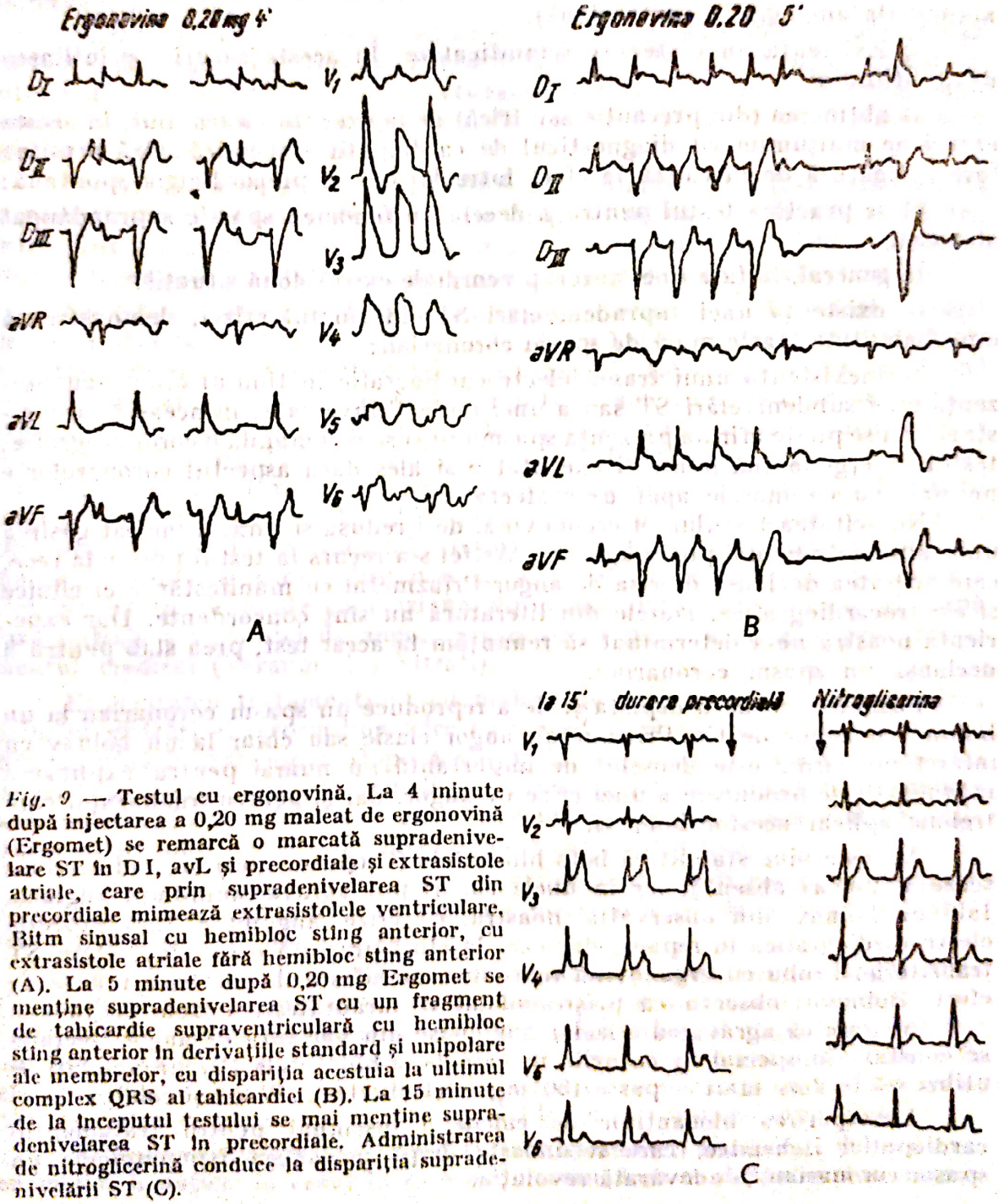


Fig. 9 — Testul cu ergonovină. La 4 minute după injectarea a 0,20 mg maleat de ergonovină (Ergomet) se remarcă o marcată supradenivelare ST în D I, avL și precordiale și extrasistole atriale, care prin supradenivelarea ST din precordiale mimează extrasistolele ventriculare, Ritm sinusal cu hemibloc sting anterior, cu extrasistole atriale fără hemibloc sting anterior (A). La 5 minute după 0,20 mg Ergomet se menține supradenivelarea ST cu un fragment de tahicardie supraventriculară cu hemibloc sting anterior în derivațiile standard și unipolare ale membrelor, cu dispariția acestuia la ultimul complex QRS al tahicardiei (B). La 15 minute de la începutul testului se mai menține supradenivelarea ST în precordiale. Administrarea de nitroglicerină conduce la dispariția supradenivelării ST (C).

Scanned with OKEN Scanner

bolii) şi cu excepţia unui bolnav care a dezvoltat o tahicardie paroxistică supraventriculară şi aritmie extrasistolică, fenomene ce au cedat relativ repede la introducerea intravenoasă de xilină, nu am semnalat complicaţii deosebite. Durerea precordială a cedat întotdeauna repede la nitroglicerină administrată sublingual.

În general, indicaţiile testului s-ar concretiza prin următoarele (71):

1) Existenţa la un bolnav a unor crize anginoase spontane în timpul cărora nu s-a făcut o înregistrare electrocardiografică.

2) În condiţiile unor dureri precordiale şi a unor coronare de aspect normal (la angiografia coronariană).

3) Existenţa unor stenoze semnificative. În aceste cazuri se întîlnesc două atitudini:

a) abţinerea (din precauţie sau frică) de la executarea testului; în aceste cazuri ne mulţumim cu diagnosticul de cardiopatie ischemică, fără a putea face o legătură de la cauză la efect între leziune şi precordialgia spontană;

b) se practică testul pentru a decela un fenomen spastic supraadăugat stenozei.

În general, în faţa unei dureri precordiale există două situaţii:

— existenţa unei supradenivelări ST, în timpul crizei, demonstrează o probabilitate foarte mare de spasm coronarian;

— inexistenţa unui traseu electrocardiografic în timpul crizei sau prezenţa unei subdenivelări ST sau a unei unde T inversate; în această circumstanţă nu se poate afirma prezenţa spasmului şi se recomandă o coronarografie; testul cu ergonovină poate fi executat mai ales dacă aspectul coronarelor e normal sau coronarele apar uşor afectate.

Nocivitatea testului cu ergonovină, deşi redusă şi rară, a incitat găsirea unor alte metode mai puţin agresive. Astfel s-a recurs la testul presor la rece, care ar putea declanşa o criză de angor Prinzmetal cu manifestările ei clinice şi electrocardiografice. Datele din literatură nu sînt concordante. Dar experienţa noastră ne-a determinat să renunţăm la acest test, prea slab pentru a declanşa un spasm coronarian.

Posibilitatea de a depista şi de a reproduce un spasm coronarian la un bolnav cu angor de tip Prinzmetal, angor clasic sau chiar la un bolnav cu infarct miocardic este deosebit de importantă nu numai pentru explicarea modalităţii de producere a unei crize de angor, dar şi pentru *tratamentul* care trebuie aplicat acestor bolnavi.

Azi este bine stabilit că beta-blocantele (Propranololul) au o eficacitate scăzută, uneori absentă, iar în unele cazuri pot agrava sindromul anginos. Iată un bolnav din observaţia noastră, cu crize anginoase fără expresie electrocardiografică în repaus, dar care la efort prezintă o suradenivelare ST tranzitorie. Proba cu ergonovină reproduce manifestările electrice induse de efort. Bolnavul observă că propranololul îi înrăutăţeşte crizele anginoase.

Se pare că agravarea crizelor anginoase din varianta de angor pectoris se constată în special în cazurile în care beta-blocantele (Propranololul) se utilizează în doze mari — peste 160 mg — (Robertson, Wood şi colab.).

Descoperirea blocanţilor de calciu a însemnat pentru tratamentul cardiopatiei ischemice, care recunoaşte drept mecanism fiziopatologic un spasm coronarian, o adevărată revoluţie.

Scanned with OKEN Scanner

În privința eficacității clasamentul acestor blocanți de calciu s-ar putea prezenta astfel: nifedipina (Adalat), Diltiazem, perhexilina (Pexid), Verapamilul (Isoptine).

Freedman și colab. (255) au depistat spasmul coronarian prin observarea crizelor spontane (la 4 pacienți) sau prin provocarea cu maleat de ergonovină (la 13 pacienți). Terapia β-blocantă a fost ineficace la 10 pacienți, iar tratamentul cu Verapamil (120—320 mg/zi) a fost aplicat singur sau în asociație cu isosorbid (40 mg/zi). Răspunsul favorabil s-a semnalat la 15 pacienți (10 au devenit asimptomatici, 5 au fost ameliorați iar 2 nu au fost influențați).

Reizner și colab. (618) au urmărit efectul Verapamilului la bolnavi cu variantă de angor, care nu au răspuns favorabil la tratamentul numai cu nitrați. Din 9 pacienți, asociația Verapamil + nitrați a eliminat crizele anginoase la 7 și a produs ameliorare la 2. Dispariția durerii sau ameliorarea s-au menținut în medie 6,2 luni.

Pentru Johnson și colab. eficacitatea verapamilului a fost demonstrată într-un studiu dublu orb, făcut — ce e drept — pe un număr mic de cazuri. Interesant e faptul potrivit căruia după un anumit timp de tratament abandonarea antagonistului de calciu menține perioada de liniște clinică.

Un lot important de bolnavi cu angor Prinzmetal (138) a fost urmărit de Severi, Davies, L'Abbate și Maseri (695) între 1 și 8 ani. Cei tratați cu nitrați și Verapamil au fost urmăriți după cum urmează: 120 cel puțin un an, 86 cel puțin 2 ani, 60 cel puțin 3 ani și 35 cel puțin 4 ani. În primul an au murit 2 pacienți, în al doilea an 3 și în al patrulea an 2. Patru bolnavi au făcut infarct miocardic (3 în primul an și 1 în al doilea an). Infarctul miocardic s-a instalat întotdeauna pe locul prezis de supradenivelarea segmnetului ST. Pacienții simptomatici au scăzut de la 80% după un an, la 50% după 4 ani (din aceștia 28% prezentînd o durere toracică atipică). Cu cît stenoza coronariană (documentată coronarografic) a fost mai mică, cu atît remisiunea simptomelor a fost mai mare. Se poate concluziona din acest important studiu că după faza inițială a variantei de angor, prognosticul pare a fi bun prin tratamentul medical (Verapamil + nitrați).

Eficacitatea tratamentului cu maleat de perhexilină a fost apreciată prin înregistrări electrocardiografice cu metoda Holter, doza zilnică fiind de 200 mg pînă la 800 mg/zi. După 4 săptămîni de tratament sau în momentul în care episoadele dureroase au dispărut s-au practicat înregistrări repetate prin metoda Holter (161). La 7 din 9 pacienți cu angor Prinzmetal perhexilina a abolit total crizele (s-au făcut 216 ore de monitorizare).

Monitorizarea Holter a condus la concluzia potrivit căreia modificările ST apar mai frecvent decît episoadele de dureri precordiale, care au fost abolite într-o proporție foarte mare.

Eficacitatea perhexilinei a fost apreciată, într-un studiu longitudinal (7—11 luni) pe pacienți cu coronare stenozate și nestenozate semnificativ, după numărul acceselor anginoase survenite săptămînal și după numărul tabletelor de nitroglicerină folosite (161). S-a dovedit că perhexilina pare a fi eficace în prevenirea durerii toracice la pacienții cu variantă de angor refractară la tratamentele obișnuite și în special la cei cu coronare permeabile.

Efectele secundare constatate au inclus: ameteli tranzitorii și creșterea enzimelor hepatice, în cazul în care se foloseau doze ce depășeau 400 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste efecte secundare au fost surprinse la bolnavi folosind doze de perhexilină (pînă la 1 000 mg/zi) într-o proporție de 58%, necesitînd oprirea drogului la 24% (519). Eficiența imediată a perhexilinei se constată, potrivit autorilor amintiți anterior, la 75% din bolnavii cu angor Prinzmetal. Se pare însă că deși tratamentul cu acest antagonist de calciu controlează simptomele, el nu poate preveni instalarea unui infarct miocardic sau moartea subită. Extinderea tratamentului pe termen lung se asociază cu o incidență crescută a efectelor adverse.

Diltiazemul s-a dovedit extrem de eficace în tratamentul variantei de angor într-un studiu dublu-orb (652). Efectele bune au fost direct proporționale cu doza zilnică (mai bune cu 240 mg, față de 120 mg) și s-au concretizat prin reducerea marcată a frecvenței crizelor anginoase și a numărului de tablete de nitroglicerină consumate.

Nifedipina este socotit actualmente drogul de elecție la pacienții cu spasm coronarian. Virtuțile acestui antagosnist de calciu sînt demonstrate de numeroase studii, care au evidențiat nifedipinei și efecte hipotensoare, recomandînd utilizarea ei (alături de α-metildopa) în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Într-un experiment acut Théroux, Waters și colab. (756) au demonstrat că inducerea spasmului prin maleat de ergonovină nu mai are loc la 9 din 10 bolnavi cu angor Prinzmetal, dacă bolnavilor li se administrează nifedipină. Rezultatele sînt mult mai bune decît la cei tratați cu perhexilină.

Nifedipina crește fluxul sanguin miocardic regional atît în repaus, cît și în efort (prin *pacing* atrial) și previne angina provocată de *pacing*. Concomitent se constată o scădere semnificativă a presiunii medii aortice (445).

Un studiu colectiv efectuat în S.U.A. pe 100 de bolnavi cu spasm coronarian evidențiat coronarografic, electrocardiografic (în timpul unui acces anginos survenit în repaus) sau prin ambele metode a demonstrat eficacitatea nifedipinei administrată într-o doză zilnică de 20—160 mg (media 68 mg) într-o urmărire pînă la 41 luni (media 7,4 luni). Această eficacitate s-a apreciat prin numărul crizelor și al tabletelor de nitroglicerină folosite cu o săptămînă înainte de administrarea drogului în comparație cu cea mai recentă săptămînă;

Iată, după Antman, Muller, Goldberg și colab. (11) rezultatele obținute:

	Înainte de nifedipină	*Cu nifedipină*
Crize/săpt.	18±2	4±1
Nitroglicerină/săpt.	26±3	5±1

O proporție de 78% din bolnavi prezentau o reducere de cel puțin 75% a frecvenței crizelor anginoase; la 58% din pacienți crizele au fost total abolite.

Folosind o doză medie de 33 mg/zi Delahaye și colab. (181) constată dispariția crizelor anginoase la 84,2% din bolnavii cu angină Prinzmetal, în timp ce același efect nu s-a înregistrat decît la 36,2% pacienți tratați cu β-blocante. Se pare că doza este totuși prea mică pentru a preveni moartea subită.

În spasmul coronarian apărut „spontan" la coronarografie, fără provocare prin ergonovină, nifedipina și-a dovedit eficacitatea la 12 din 13 pacienți în timp ce β-blocantele la 4 din 22 (273).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru un lot de 54 bolnavi cu variantă de angor administrarea combinată de propranolol şi nitraţi a fost ineficace la: 54% din bolnavi cu obstrucţie coronariană minimă sau absentă; 69% din pacienţii cu o stenoză de 50—90% fixată în teritoriul responsabil de producere supradenivelării ST; 63% din bolnavii cu o stenoză coronariană de ⩾90%. Rezultă deci eficacitatea scăzută a Propranolului în combinaţie cu nitraţii, fapt care a condus la un număr de bolnavi la *bypass* aorto-coronarian cu grefă de venă safenă, eficace în special la pacienţii cu o stenoză importantă a coronarelor (582).

Un experiment acut (cel puţin 3 zile) a căutat (Bory, Franck şi colab.) să evalueze eficacitatea terapeutică în varianta de *angor pectoris* a betablocantelor (Propranolol) şi doi blocanţi ai intrării calciului în angorul spastic. S-a utilizat înainte de tratament şi după tratament testul cu ergometrină (Methergin) care a fost pozitiv, iniţial, în 19 din 20 de cazuri. Metodologia administrării ergometrinei a fost următoarea: administrarea i.v. la fiecare 5 minute a dozelor: 0,10 mg, 0,20 mg, 0,30 mg şi eventual chiar 0,40 mg. Testul a fost practicat de 86 de ori şi nu a produs nici un accident. Practicat de 18 ori testul a devenit negativ după verapamil. Diltiazemul administrat de 19 ori a negativat testul de 12 ori. Propranololul nu are efect protector împotriva spasmului coronar.

Asupra efectelor Propranololului în varianta de angor autorii consideră că efectele favorabile s-ar înregistra (potrivit experienţei lui Guazzi) în 75% din cazuri. El ar agrava afecţiunea (după alţi autori) prin vasoconstricţia, care inhibă efectul vasodilatator al receptorilor beta. Bory şi colab. cred că Propranololul nici nu agravează afecţiunea, nici nu are un efect protector, iar antagoniştii de calciu trebuie administraţi în doze suficiente (360 mg/zi Verapamil, 180 mg/zi Diltiazem).

S-a discutat şi se discută mult despre asociaţia betablocantelor (Propranololul) cu blocanţii intrării calciului. Sînt autori care contraindică această asociaţie considerînd că ea conduce uneori la moarte prin oprirea acută a inimii sau prin insuficienţă cardiacă.

Pentru Packer şi colab. care au asociat Propranololul Verapamilului, concluzia ar fi că deoarece Verapamilul produce efecte inotrope şi cronotrope negative semnificative la pacienţii trataţi cu Propranolol, această terapie combinată ar trebui folosită cu precauţie. Efectele negative ale acestei asociaţii ar depinde, potrivit observaţiilor făcute de Kievel şi colab., de o performanţă miocardică scăzută.

Disfuncţia ventriculară stîngă (apreciată prin parametri hemodinamici cum ar fi: indexul cardiac, indexul volumului bătaie, fracţia de ejecţie, scurtarea circumferenţială a fibrelor musculare) constituie o contraindicaţie a combinării Propranololului cu blocanţii intrării calciului (Oesterle şi Schroeder). Deşi efectele inotrop negative sînt similare, locurile de acţiune sînt diferite: la nivel celular blocanţii de calciu decuplează procesul de excitaţie-contracţie; beta-blocantele antagonizează receptorul de membrană beta-adrenergic. O asociere, cînd e posibilă, a Propranololului e preferabilă cu nifedipina deoarece aceasta: 1) este cel mai puternic vasodilatator; 2) nu produce o deprimare detectabilă a funcţiei ventriculului stîng (reduce postsarcina şi determină o stimulare reflexă simpatică); 3) creşte fracţia de ejecţie globală a ventriculului stîng şi scade presiunea telediastolică, în timp ce Verapamilul creşte presiunea telediastolică cu 64% şi scade fracţia de ejecţie cu 16% (în experimente pe ciini); 4) administrată intracoronarian are efect

Scanned with OKEN Scanner

inotrop negativ, în timp ce intravenos scade presiunea sistolică și ameliorează funcția ventriculului stîng.

În cazurile în care nitrații în combinație cu medicația antiaritmică nu și-au demonstrat eficacitatea, nifedipina a împiedicat apariția durerii sau a modificărilor ST în timpul unei monitorizări de 48 ore prin metoda Holter (292).

Utilizarea *bypass*-ului aorto-coronarian chirurgical, în cazurile de spasm coronarian, este mult controversată.

S-au semnalat postoperator: persistența crizelor anginoase, ocluzia grefei sau prezența unui infarct postoperator. S-a căutat să se explice aceste inconveniente printr-un spasm persistent care ar putea să ocluzioneze partea distală a arterei anastomozate prin grefă (55). Experiența noastră prin urmărirea longitudinală a unor bolnavi cu spasm coronarian ne-a demonstrat în multe cazuri posibilitatea instalării în timp a spasmului pe teritorii vasculare diverse, așa încît ar exista un risc în plus pentru recidive anginoase prin spasm.

Pentru acest motiv ni se pare foarte utilă și de mare perspectivă completarea *bypass*-ului aorto-coronarian cu o plexectomie. Bertrand, Lablanche și colab. (55) au făcut un studiu pe 35 de pacienți cu angor Prinzmetal, pe care i-au divizat în două grupe: 1) *bypass* aorto-coronarian exclusiv; 2) *bypass* aorto-coronarian combinat cu plexectomie. Prima grupă a fost urmărită 37 de luni și a doua 20 de luni. Rezultatele au fost apreciate clinic, prin testul de efort, coronarografic și prin testul cu Methergine. Rezultatele au fost bune într-o proporție de 61% în prima grupă și de 86% în a doua grupă. Recurența crizelor anginoase a fost mai mică (5%) în cazul asocierii plexectomiei, decît în cazul *bypass*-ului aorto-coronarian singur (18%).

Personal considerăm că intervenția chirurgicală trebuie rezervată cazurilor care nu răspund la nifedipina și credem că tactica chirurgicală ce mai bună constă în asocierea *bypass*-ului aorto-coronarian cu plexectomie largă suboaritică. De asemenea ni se pare util îșI în aceste cazuri să se continue și administrarea nifedipinei.

În noua clasificare (din 1979) a cardiopatiei ischemice se vorbește de angina Prinzmetal, folosindu-se termenul de „variantă" de angor pectoris, la angina spontană. De asemenea autorii acestei clasificări consideră că „angina instabilă" este mai precis definită de termenii de angină de efort *de novo*, angină de efort agravată și angină spontană.

Noi considerăm că angina Prinzmetal (sau „varianta" de angor) face parte din iminența de infarct (sau angina instabilă) prin caracteristicile și evoluția ei. Potrivit acestei clasificări noi credem că varianta de angor nu poate fi identificată cu angina spontană, ci trebuie să fie și ea definită prin termenii mai precișI ai angorului instabil. Din acest punct de vedere clasificarea franceză a anginei Prinzmetal se poate calca, întrucîtva, pe acești termeni. Există așadar și un angor Prinzmetal *de novo* și o angină de efort agravată (corespunzătoare variantei de angor secundară). În plus există și angorul Prinzmetal postinfarct miocardic.

Varianta de angor nu se poate identifica cu angina spontană pentru că am văzut că există și angor Prinzmetal de efort.

Scanned with OKEN Scanner

B. O METODĂ DE INVESTIGAȚIE COMUNĂ ȘI PERENĂ: ELECTROCARDIOGRAFIA

1. GENERALITĂȚI

Explorarea electrocardiografică rămîne încă o metodă larg răspîndită și la îndemîna oricărui medic în diagnosticul cardiopatiei ischemice.

Nu ne propunem, în cele ce urmează, să expunem niște noțiuni clasice, ci vom căuta să aruncăm o oarecare lumină asupra unor probleme electrocardiografice care au stat, în ultimii ani, în atenția lumii medicale.

Studiile epidemiologice pentru exploatarea în masă a coronaropatiei ischemice nu se pot dispensa de examenul electric al inimii. Se obișnuiește să se folosească în interperetarea traseelor, în aceste cazuri, codul Minnesota. Noi ne raliem opiniei lui V. Ionescu (355) potrivit căreia acest cod nu poate avea pretenția de a cuprinde toată realitatea clinico-electrocardiografică. Acest cod este mai mult „un instrument" de lucru. Folosind codul pe o populație de 4 200 adulți neselecționați, Zăgreanu și colab. (837) au depistat modificări electrocardiografice la 15,56%. Din acestea 2,7% au fost sigure și 12,9% probabile. S-au considerat ca modificări sigure: unda T negativă sau bifazică (1,08%), blocurile de ramură (0,72%), hipertrofia ventriculară (0,51%), subdenivelarea ST (0,29%). Modificările probabile au cuprins: unda T aplatizată (4,29%), unda T cu amplitudine >12 mm (2,10%), blocul incomplet de ramură dreaptă (1,83%), subdenivelarea ST (1,37%) și devierile de ax peste —30% (0,8%). Examenul electrocardiografic a fost completat cu examen clinic, radiologic și umoral, care au remarcat boli asociate sau elemente sigure de cardiopatie ischemică la 60% din cei cu modificări electrocardiografice sigure și la 35,2% din cei cu modificări probabile.

Codul Minnesota a fost folosit și în studiul populațional *Social Insurance Institution's CHD Study* efectuat pe 5 200 bărbați și 4 800 femei, urmăriți timp de 9 ani. În acest timp 186 bărbați și 47 femei au murit de boli cardiovasculare. Ratele mortalității s-au corelat cu modificările undei T în D_{11} sau V_5, cu unda S adîncă în V_1 sau R înaltă în avL (Ristola și colab. — 641 —).

În practica medicală inversarea undei T este socotită ca un semn indubitabil de boală coronariană, dar s-a demonstrat (Papazoglu și colab. —580 — 580 —) că sensibilitatea acestei modificări ECG este de 53%, specificitatea 65% și valoarea diagnostică 30%.

S-a discutat și se discută încă mult asupra valorii electrocardiogramei în diagnosticul *cardiopatiei ischemice incipiente* și s-au imaginat diferite modalități în acest sens: înscrierea electrocardiografică în repaus, în decubit dorsal, în ortostatism, după hiperventilație, în hiperoxie, după β-blocante, după insulină (Chiriță — 128 —) și după efort. S-au făcut înregistrării și în derivații mai puțin uzitate (Frank, CC_5, Pescador, Bruce). Pentru cei ce au folosit această metodologie (Mărcuș, Apetrei și colab. — 488) importantă este alungirea intervalului ST (≥ 50% din QT). Această alungire nu se consideră ca specifică pentru cardiopatia ischemică, dar se semnalează prezența ei și în cardiopatia ischemică. Autorii acordă o importanță deosebită derivației Pescador pentru decelarea modificărilor ST-T atît în repaus cît și în efort. Un studiu asupra acestei derivații suplimentare am făcut împreună cu G. Ionescu-Amza (564) ajungînd la concluzia că derivația Pesca-

Scanned with OKEN Scanner

dor este un fel de „Bildverstärker" electrocardiografic al modificărilor fazei de repolarizare. Din nefericire această înregistrare simplă este trecută cu vederea (și chiar nesocotită) în literatura ultimilor ani.

S-a căutat să se clarifice acurateţea unor metode (printre care și electrocardiografia) curent folosite în practica medicală privind diagnosticul de cardiopatie ischemică. S-a corelat durerea anginoasă (tipică sau atipică) cu exploatarea electrocardiografică (alterările repolarizării ventriculare, intervalul ST și unda T) și cu determinarea timpilor sistolici (580).

Modificările electrice depistate în repaus (denivelări ST asociate sau nu cu inversarea undelor T) au avut o valoare diagnostică mediocră (sensibilitate 53%, specificitate 65%, valoare diagnostică 37%). Alterările ECG din efortul maximal au sporit acurateţea diagnosticului: sensibilitate 71%, specificitate 91% și valoarea diagnostică 91%. În privinţa timpilor sistolici unii autori consideră că nu au nici o utilitate pentru diagnosticul anginei de piept.

Valoarea prognostică a modificărilor ischemice ST-T la bolnavii cu mai mulţi factori de risc (și în special cu hipertensiune arterială) depinde, se pare, de localizarea lor. Modificările din V_2—V_4 cresc de patru ori riscul de moarte cardiovasculară faţă de cele din V_5—V_6 (356).

Dacă într-o mare proporţie boala coronariană este lipsită de expresie electrocardiografică în repaus, nu trebuie să cădem în greșeala de a considera modificările electrice (în special ale fazei de repolarizare ventriculară) detectate la tineri sau la femei tinere (de regulă cu absenţa unei simptomatologii clinice sau cu prezenţa unei dureri precordiale atipice), ca traducînd o cardiopatie ischemică. M.F. Rousseau și L. Brasseur (657) numesc aceste modificări, care dispar după efort, după proba cu Inderal sau cu clorură de K „anomalii nespecifice". Proba cu clorura de K am introdus-o încă din 1958 (569) și ne este de mare utilitate. Voiculescu și colab. (795) au ajuns la constatări similare cu ale noastre. Frecvenţa acestor anomalii „nespecifice" ar fi de 4,5% și s-ar întîlni în special la nevrotici sau la femei la menopauză. Am amintit deja un studiu efectuat de noi, în alt capitol al prezentei lucrări. Ni s-a părut interesantă denumirea de cardiopatie ischemică „electrocardiografică", pe care au folosit-o Nicolau și Karassi (546) la bolnavii cu astfel de alteraţii electrice. Incidenţa ei s-ar cifra, în conformitate cu experienţa autorilor, la 15% din totalul bolnavilor internaţi cu diagnosticul de cardiopatie ischemică în Spitalul de urgenţă din Bucureşti. De asemenea credem util să amintim, pe scurt, sistematizarea circumstanţelor etiopatogenice care conduc la apariţia unor astfel de anomalii:

1) Modificări hipoxice de origine necoronariană (prezente în 39,9% din cazuri și generate de: insuficienţă respiratorie pneumogenă, BPOC, oxicarbonism acut, aer viciat, anemii).

2) Modificări de tip inflamator (decelate la 11% din pacienţi și constante în: reumatismul acut, unele boli infecţioase, unele boli de colagen, unele focare de infecţie). Autorii includ în această grupă și miocardiopatia degenerativă (etilică), coronaritele infecţioase sau toxice (rickettsii, hidrazidă etc.) ca și miocardiopatia alergică.

3) Modificări de origine neuroreflexă sau endocrinoumorală (16,8%) prezente în: encefalopatii diverse, tumori, ateroscleroză cerebrală, simpaticotonii, vagotonii, hipertiroidism, afecţiuni pancreatice, traumatisme toracice, electrocutare.

Scanned with OKEN Scanner

4) Modificări „secundare" (2,07%). Acestea s-au constatat în: cordul forţat acut, hipertrofiile ventriculare, cordul la sportivi, valvulopatii, boli congenitale ale inimii, pericardite, miocardiopatia hipertrofiacă obstructivă, sindromul tahicardic, sarcina.

5) Modificări iatrogene (11,6%). Ca circumstanţe etiologice se pot cita: diselectrolitemii (K, Mg, Ca); modificări induse de droguri (digitalice, chinidină, β-blocante, diuretice, glucoză etc.).

Depistarea acestor cazuri de cardiopatie ischemică „electrocardiografică" este foarte importantă deoarece scuteşte bolnavii de „psihoza" (expresia aparţine lui Nicolau şi Karassi) cardiopatiei ischemice. Într-adevăr lucrurile stau aşa şi din nefericire am văzut foarte mulţi tineri sau femei pensionaţi cu diagnosticul de cardiopatie ischemică, fixat aproape exclusiv pe baza unui traseu electric de repaus.

Deşi există autori (Bernadet, Delay, Gabot — 53 —) care constată o mare discordanţă între *aspectul electrocardiografic* (în repaus) şi *coronarografie* (din 31 cazuri de ocluzii coronariene, 26 aveau un traseu ECG normal), se apreciază că în general concordanţa dintre datele electrocardiogramei de efort şi coronarografie este de 70—80% (pentru unii chiar 90%).

Corelînd electrocardiograma cu scintigrama coronariană se poate concluziona (Caralis şi colab. — 112 —) că subiecţii de vîrstă medie, asimptomatici, cu ECG de tip ischemic şi scintigramă anormală au o mare probabilitate de coronaropatie, pe cînd pacienţii cu ECG de tip ischemic şi cu scintigrama normală au o şansă scăzută de boală coronariană la coronarografie.

Pentru Petrea, Fotiade şi colab. (595) 7 din 9 bolnavi cu unde T negative (exclusiv) şi 3 din 5 pacienţi cu subdenivelări în mai multe derivaţii aveau coronare angiografic perfect permeabile. La 14 bolnavi cu coronare complet obstruate electrocardiograma arăta: aspect normal (1), tulburări minore de conducere intraventriculară (2), modificări ST-T ischemice (2) şi unde Q de necroză (9). Interesant este faptul că din 19 bolnavi cu unde Q de necroză miocardică 13 aveau o stenoză foarte strînsă, 2 una medie, iar 4 nu aveau leziuni.

Este cunoscut faptul că *spasmul coronarian* este tot mai frecvent implicat în provocarea acceselor de *angor pectoris* şi înregistrările făcute în timpul acestor accese dureroase decelează, de multe ori, supradenivelări ST tranzitorii. Aceste supradenivelări pot fi provocate şi farmacologic (proba cu ergonovină). Determinările şi observaţiile făcute în timpul crizelor de angor instabil au demontrat că ritmul sinuzal se menţine, alura ventriculară creşte (de regulă), dar poate să rămînă neschimbată sau să scadă; supradenivelarea ST este comună la aceşti pacienţi şi magnitudinea denivelării ST se colerează cu extinderea bolii coronariene (579). Modificările ST s-au constatat la 97% din pacienţi, iar din aceştia 42% avem supradenivelări, iar 55% subdenivelări. La 43 pacienţi cu un singur vas afectat supradenivelarea ST a apărut la 78% cînd acest vas a fost artera coronară dreaptă şi la 9% cînd circumflexa stîngă a fost obstruată.

O supradenivelare ST tranzistorie în timpul efortului, deşi puţin frecventă se observă la următorii pacienţi (Dunn, Bailey şi colab. — 213 —): cardiopatia ischemică (angorul instabil), angorul Prinzmetal, anevrismul ventriculului stîng. Ea s-ar datora unei ischemii miocardice sau unei mişcări

I. L. — 1967

Scanned with OKEN Scanner

anormale a peretelui ventricular. Supradenivelarea ST se consideră patologică dacă există pe cel puțin 3 bătăi consecutive o denivelare mai mare de ⩾ 1 mm, iar durata ST este de ⩾0,08 sec în 2 sau mai mult conduceri.

În cadrul unui infarct miocardic acut noi episoade ischemice și extinderea necrozei pot fi indicate prin creșterea supradenivelării ST (231).

În mod experimental s-a demonstart (433) că în infarctul miocardic la câini (prin ligatură coronariană) supradenivelarea ST indusă a scăzut în timpul expansiunii volumului ventriculului stîng și a fost asociată cu un flux epicardic ameliorat.

În angina pectorală instabilă s-a căutat să se evalueze semnificația clinică și prognostică a modificării segmentului ST. În urma unei urmăriri pe 5 ani s-a ajuns la concluzia că nu există o diferență semnificativă între bolnavii cu supradenivelări ST spontane față de cei cu subdenivelări ST tranzitorii privind mortalitatea care s-a corelat cu extinderea cardiopatiei ischemice și cu valoarea fracției de ejecție (600).

Persistența unei supradenivelări ST, la un bolnav cu infarct miocardic, realizează aspectul electrocardiografic „înghețat". În general semnificația acestui aspect este cea a unui anevrism al peretelui ventricular, pe care a fost localizat infarctul. Se pare însă că există situații în care această imagine poate avea și alte semnificații. În acest sens Zăgreanu și Lucaciu (839) consideră că modificarea segmentului ST poate fi datorată și unor mecanisme vagale sau unor substanțe farmacologice.

Cercetările care au corelat *aspectul electrocardiografic cu constatările anatomopatologice ale bolnavilor* care au decedat de cardiopatie ischemică (în special infarct miocardic) ni se par deosebit de interesante. Vom aminti, în acest sens, că s-a propus un sistem de scor QRS pentru a estima dimensiunea unui infarct miocardic sigur (Ruth, Ideker și colab. — 666 —). Au fost excluși de la această estimare pacienții la care QRS a fost alterat prin: infarcte miocardice multiple, hipertrofie ventriculară stîngă, bloc de ramură dreaptă, bloc de ramură stîngă și/sau hemibloc stîng anterior sau hemibloc stîng posterior. Scorul stabilit pentru fiecare pacient a ținut cont de durata absolută a undelor Q și R și de raportul amplitudinii R/Q și R/S în 10 din cele 12 conduceri convenționale. Dimensiunea infarctului a fost apreciată post-mortem prin planimetrie. În general a existat o corelare (cu o mică eroare standard) între dimensiunea infarctului apreciată electrocardiografic (prin acest scor) în timpul vieții și cea stabilită post-mortem anatomopatologic.

În cazurile de diagnostic cert de infarct miocardic stabilit în timpul vieții, examenul anatomopatologic a fost concordant în 92,7% din cazuri (740). Din 20 de cazuri de suspiciune de infarct miocardic, 15 au decedat prin moarte subită coronariană; din acestea la 13 s-a constatat un infarct miocardic posterior. În general localizarea anatomopatologică a infarctului miocardic a corespuns cu cea electrocardiografică.

Credem că este util să reamintim faptul că pe 66 cazuri de infarct miocardic decedate în clinica ASCAR L. Kleinerman și colab. (390) au semnalat o neconcordanță în ceea ce privește localizarea și diagnosticul pozitiv la 14 pacienți. Rememorăm explicațiile care s-au dat acestor neconcordanțe: modificarea poziției electrice a inimii, prezența unui anevrism al ventriculului stîng (care mima un infarct miocardic în timpul vieții), mascarea unui infarct mai vechi de unul acut, asocierea infarctului cu blocul de ramură (care a făcut ca semnele de necroză să nu se evidențieze pe traseul electric),

Scanned with OKEN Scanner

existența unor zone de fibroză sau de abcese (avînd drept corespondent electrocardiografic semne de necroză), hipertrofia ventriculară stîngă care a mimat pe traseul electric o necroză antero-septală).

Pe 408 cazuri cu infarct miocardic necropsiate. H. Gillman și U. Bernauer (286) au remarcat o concordanță între datele examenului electrocardiografic și cele ale examenului anatomopatologic și în privința topografiei, în cazurile în care nu au existat modificări ale poziției inimii, ale configurației toracelui sau blocuri de ramură.

Concordanța traseului electric cu rezultatul anatomopatologic în infarctul miocardic depinde și de localizarea acestuia. Potrivit constatărilor făcute de Teodorini și Papazian (744) în infarctul anterior întins este cea mai mare concordanță, în cel antero-septal concordanța este de 73%, iar proporția cea mai redusă de concordanță se remarcă în localizările postero-inferioare. În general se semnalează faptul că numărul infarctelor diagnosticate anatomopatologic este mai mare decît al celor diagnosticate electrocardiografic și acest fapt s-ar explica prin: imperfecțiunea tehnică a înregistrării, înregistrarea în prea puține derivații și momentul înregistrării traseului electric, știut fiind că o dată cu scurgerea anilor infarctele se remaniază și uneori nu mai devin recognoscibile (744).

Urmărirea dinamică (pe 10 ani) a 200 de cazuri de infarct miocardic a ocazionat lui Șuțeanu, Bărbulescu și colab. (741) să constate o dispariție a semnelor electrocardiografice de infarct miocardic la 21% din bolnavi. Este ceea ce autorii denumesc *o „vindecare electrocardiografică"*. Remisiuni electrice importante s-au înregistrat la 50,5% din bolnavi, iar un aspect de infarct miocardic „înghețat" a fost prezent la 28,5% din pacienți.

În privința dispariției semnelor electrice de infarct s-a remarcat o frecvență mai mare la bolnavii mai tineri.

Pe lotul nostru de 100 bolnavi cu infarct miocardic urmăriți pînă la 10 ani vindecarea electrocardiografică s-a observat la 23% din bolnavii tineri (pînă la 45 de ani) cu infarct miocardic (din această proporție 15% au avut o localizare inferioară); vindecarea la restul bolnavilor s-a remarcat la 9,45%.

Infarctul miocardic inferior e recunoscut pentru evoluția lui mai „benignă", ținînd cont că în general peretele postero-inferior are o dublă irigație (atera coronară dreaptă, artera circumflexă). Este știut de asemenea că localizarea inferioară a infarctului miocardic este însoțită de diverse tulburări de conducere, dar care au un caracter, de regulă, pasager. Există însă o situație în care *infarctul miocardic inferior îmbracă un prognostic mai sever*. Este vorba de circumstanța în care el se întovărășește de o ischemie antero-laterală. Dispunem, în acest sens, de un studiu al școlii de cardiologie din Cluj-Napoca (555) pe 76 bolnavi cu infarct miocardic acut inferior, la care s-a asociat o ischemie antero-laterală, în primele zile. Evoluția ischemiei a fost variată: 1) a urmat evoluția infarctului inferior indicînd extinderea primară antero-laterală a infarctului; 2) ischemia a dispărut definitiv; 3) ischemia a dispărut temporar, fiind urmată de recidive de infarct miocardic în teritorii ale coronarei stîngi; 4) modificările ischemice s-au redus ca extindere și ca intensitate.

Asocierea ischemiei la această localizare a infarctului miocardic a fost grevată de o serie de complicații (tahicardie paroxistică ventriculară repetitivă la o insuficiență mitrală prin disfuncție de pilieri terminată cu fibrilație ven-

triculară, fibrilație atrială paroxistică cu crize repetate, bloc atrio-ventricular variabil, un nou infarct subendocardic, insuficiență ventriculară stîngă, persistența unui angor instabil conducînd la reinfarctări etc.).

Dificultățile de diagnostic electrocardiografic în infarctul miocardic sînt multiple și nu ne propunem să facem o expunere sistematică a lor. Ne vom limita la cîteva aspecte, care au stat în centrul unor preocupări medicale în ultimii ani.

Iată, de pildă, în infarctele postero-diafragmatice unda Q patologică este greu de diferențiat. Existența unei unde Q în D_{II}, D_{III} și avF poate să exprime: o deviere de axă, o hipertrofie ventriculară stîngă, o necroză miocardică recentă sau modificări cicatriceale postnecrotice. O imagine reciprocă ce apare în V_1, V_2 (R amplu cu ST subdenivelat, T pozitiv) poate să apară și în hipertrofia ventriculară dreaptă, în sindromul WPW tip A și în modificările de poziție ale inimii. Se apreciază că diagnosticul infarctului miocardic în aceste situații incerte se poate face utilizîndu-se derivații speciale, care explorează în primul rînd fața posterioară a ventriculului stîng (derivațiile Nehb, Slapak-Partilla, derivațiile unipolare paravertebrale ale lui Antalozzi și derivațiile ortogonale corectate ale lui Frank) (Forika, Magyarosi și colab. — 250 —).

Conform opiniei generale diagnosticul infarctului miocardic ridică mai puține dificultăți electrocardiografice decît diagnosticul unui *angor pectoris*. Se consideră că unda Q de necroză semnifică, foarte frecvent, prezența electrică a unui infarct. Există situații în care, așa cum am arătat anterior, interpretarea undei Q este deosebit de dificilă. În acest sens amintim, din literatura ultimilor ani, o serie de lucrări care ni se par concludente. Hasset și colab. (320) au revizuit datele computerizate de la 3 175 pacienți cu suspiciune de infarct miocardic pentru a identifica acele cazuri, la care examenul electrocardiografic a pus în evidență modificări ale complexului QRS (undă Q sau undă R marcat diminuată) susceptibile de a fi interpretate ca semne de infarct miocardic, dar la care determinările izoenzimelor (CPK și LDH) au fost normale. S-au identificat 8 pacienți, ceea ce corespunde la o proporție de 0,25% cu modificări care au dispărut complet în decurs de 6 zile. S-a incriminat în aceste cazuri, ca o explicație plauzibilă, existența unui bloc tranzitoriu al fasciculului septal al ramurii stîngi. Studiile de anatomie întreprinse de Uhley au condus la descrierea unei a treia diviziuni a ramurii stîngi a fasciculului His. Este vorba de un grup de fibre discrete în septul interventricular, care activează acest sept (1/3 mijlocie și sectoarele apicale) producînd o orientare anterioară și la dreapta a forțelor inițiale ale QRS. Gambetta și Childres (citați de 320) au descris 2 cazuri de „bloc fascicular septal" în care unde Q tranzitorii precordiale au fost observate în cadrul unui infarct miocardic acut cu deviația axului la stînga. Undele Q au dispărut concomitent cu anomaliile de conducere la cîteva luni după debutul infarctului miocardic.

O lucrare românească (Grigore și colab. — 298 —) și-a propus să studieze dispariția undei Q la 70 de cazuri de infarct miocardic. Aceste cazuri au fost divizate (pe baza datelor clinice, electrocardiografice și anatomopatologice) în 4 grupe: 1) infarct miocardic unic la care dispariția undei Q se însoțește de: cord compensat (71,12%), insuficiență cardiacă (28,59%) sau deces (8,57%); 2) infarct miocardic repetat la care una sau ambele unde Q dispar și care evoluează cu: cord compensat (20%), insuficiență cardiacă

Scanned with OKEN Scanner

(80%) și deces (66,66%); 3) bolnavi gravi, fără undă Q și la care anatomopatologic s-a constatat la fiecare cîte 2 infarcte miocardice; 4) infarct miocardic la care unda Q dispare prin tulburări de ritm sau de conducere.

S-a căutat să se facă din dispariția undei Q, în evoluția unui infarct miocardic, un test prognostic. Astfel într-un „trial" *(Aspirin Myocardial Infarction Study AMIS)* s-a urmărit mortalitatea la pacienții cu unde Q restante (1 200 bolnavi) față de cei a căror undă Q a dispărut complet (264 bolnavi) și s-a constatat că nu există diferențe statistic semnificative între cele 2 grupe.

Extinderea pe care a luat-o implantarea de cardiostimulatoare ridică probleme dificile de diagnostic. Punerea în evidență a unui infarct miocardic este deosebit de dificilă, deoarece aspectul QRS la nivelul regiunii apicale a ventriculului drept, în timpul stimulării endocardice apare identic cu QRS din bătăile spontane la bolnavii cu bloc de ramură stîngă, multe cazuri de infarct miocardic acut rămînînd complet mascate în timpul cardiostimulării ventriculare (199). Modificările ST-T ischemice (cu convexitatea superioară chiar la bătăile cardiostimulate) pot constitui un mijloc eficient de diagnostic al infarctului miocardic acut la bolnavii cu cardiostimulare ventriculară transvenoasă, mai ales cînd e vorba de o localizare anterioară a infarctului și numai în situația în care vîrful electrodului stimulator este localizat la nivelul apexului ventricular drept.

Hemiblocul stîng anterior este diagnosticat din ce în ce mai frecvent în practica medicală, dar semnificația sa clinică, legătura sa precisă cu cardiopatia ischemică nu sînt pe deplin elucidate.

Există circumstanțe în care hemiblocul stîng anterior poate masca sau poate simula un infarct miocardic. O cercetare interesantă în acest sens au făcut Ducloux, Turpin și Folliot (204). În concordanță cu constatările acestor autori vom încerca o sistematizare a relațiilor posibile dintre această tulburare de conducere și infarctul miocardic. Astfel se poate vorbi de:

1) Un hemibloc stîng anterior asociat cu un infarct miocardic. Se știe că acest bloc fascicular survine în 5—10% din cazurile de infarct miocardic. Prezența lui nu mărește nici mortalitatea prin infarct și nici posibilitatea apariției ulterioare a unui bloc atrio-ventricular.

O asociere a hemiblocului cu blocul major de ramură dreaptă se semnalează la 4% din cazuri și are o semnificație prognostică mult mai proastă (mărește de 3 ori mortalitatea prin infarct și poate conduce la un bloc atrio-ventricular complet, care impune un antrenament electrosistolic sistematic).

2) Un hemibloc stîng anterior mascînd un infarct miocardic. Situațiile întîlnite în acest caz s-ar rezuma astfel:

a) Hemibloc stîng anterior mascînd un infarct miocardic postero-diafragmatic. Se întîlnește cel mai frecvent. Este vorba de un infarct în stadiu de sechele, la care asistăm la înlocuirea undei Q în D_2, D_3 și avF cu o undă de tip r.

— Se vor căuta în această circumstanță pe traseul electrocardiografic ceea ce Ducloux și colab. numesc „micile semne de orientare":

● tulburări ale repolarizării (un infarct miocardic posterior poate fi mascat și în faza precoce, căci hemiblocul anterior stîng face să reapară undele T pozitive în D_2, D_3 și avF în locul marilor unde de ischemie subepicardiacă);

● modificări ale complexului QRS (se poate suspecta asocierea blocului monofascicular cu un infarct miocardic cînd — Cosin Agvilar — există unde r în D_2, D_3 de tip „embrionar" prin diminuarea amplitudinii lor predominant în D_2 cu $r_2 > r_3$; dispare unda Q în D_1).

— Vectocardiograma demonstrează o buclă debutînd cu aspectul de necroză și o buclă de hemibloc anterior stîng banal.

— Se semnalează ca particularități:

● extinderea laterală a necrozei posterioare face să reapară o undă Q în D_1 și avL;

● extinderea bazală e complet mascată de un hemibloc stîng anterior;

● asocierea unui bloc major de ramură dreaptă cu un hemibloc anterior stîng provoacă o diminuare a undei Q în D_1 și a undei r în D_2.

b) Hemibloc anterior stîng mascînd un infarct miocardic lateral. Aspectul normal al undelor Q în D_1 și în avL în cadrul unui hemibloc anterior stîng dă mai puțină importanță prezenței lor pentru a decela o necroză laterală. Semnele cele mai bune sînt indirecte (unde r largi și importante în D_2, D_3, avF /Rosenbaum/).

c) Hemibloc anterior stîng mascînd un infarct miocardic localizat anterior. Dacă necroza e limitată și dacă inima e orizontală cu rotație orară punînd ventriculul drept înainte și la stînga, în sus și înapoi, hemiblocul antrenează un aspect rS pe toată zona precordială prin înregistrarea derivațiilor inferioare în poziție anormală din cazua rotației.

Semnele de necroză anterioară ar putea fi puse în evidență fie în derivațiile D_1 și avL, fie deplasînd electrozii toracici în sus.

d) Hemibloc anterior stîng mascînd un infarct miocardic antero-septal. Hemiblocul poate să diminue semnele de infarct miocardic antero-septal.

Asociația unui hemibloc stîng anterior cu un infarct miocardic anterior poate fi suspectată (după Cosin Agvilar, citat de Ducloux și colab. — 204 —):

● în situațiile în care există o augmentare a amplitudinii deflexiunilor inițiale (fără D_1) ale Q în avL, ale r în D_2, D_3;

● cînd există diminuarea raportului R_2/R_3.

3) Hemibloc anterior stîng simulînd un infarct miocardic.

Se pot constata următoarele situații:

a) Hemibloc anterior stîng simulînd un infarct lateral. Hemiblocul creează un „aspect de necroză laterală".

b) Hemibloc anterior stîng simulînd un infarct anterior:

● foarte rar hemiblocul simulează un infarct miocardic antero-septal în faza acută (unde Q largi și profunde asociate cu tulburări de tip ischemie subepicardică);

● mai frecvent hemiblocul poate să simuleze cicatricea unei necroze antero-septale.

Survenirea unui hemibloc poate să antreneze: fie un aspect QS de la V_1 la V_3, fie un aspect qrS mai ales în V_2, fie o diminuare a undei r de la V_1 la V_3.

Metodele de diagnostic folosite pot fi: mutarea polilor (qS se accentuează în precordialele înalte și se corijează în cele joase); vectocardiograma (permite izolarea buclei unui hemibloc anterior stîng de cea a unui hemibloc cu infarct miocardic antero-septal); echocardiograma; scintigrama miocardică (cu perspective de viitor).

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza frecvent utilizată în aceste cazuri este cea a unui „bloc septal mediu", pe care am amintit-o deja.

Sindromul de preexcitație ventriculară se poate intrica, uneori, cu cardiopatia ischemică generînd dificultăți, adesea serioase, de diagnostic.

Problema relațiilor dintre preexcitația ventriculară și angorul coronarian a găsit un ecou interesant și în cercetările românești și ar fi suficient să amintim lucrările lui Bădărău și colab. (de la Iași) sau ale lui Carp și colab. (de la București). Noi înșine ne-am preocupat și ne preocupăm de această interesantă problemă (559, 564). O frumoasă și didactică sistematizare a relațiilor dintre sindromul de preexcitație ventriculară și infarctul miocardic au făcut R. Constans și M. Lapiquet (147) și ne permitem să expunem, pe scurt, liniile principale ale ei. Conform opiniei acestor autori se pot constata 4 circumstanțe:

1. Sindrom WPW simulînd un infarct miocardic. Ne putem întîlni cu această situație în:

— sindromul WPW, tipul A, în care unda delta negativă în conducerile D_1 și avL poate să simuleze o necroză antero-laterală;

— sindromul WPW, tipul B, în care unda delta negativă în D_2, D_3 și avF poate simula o necroză postero-diafragmatică;

— preexcitația de tip B cu topografie paraseptală anterioară dreaptă; unda delta negativă în V_1, V_2 poate simula o necroză antero-septală;

— situația cînd vectorul este dirijat înainte unda delta este exclusiv pozitivă în V_1, putînd simula o necroză postero-bazală.

2. Sindromul WPW accentuînd semnele unei necroze miocardice. Unda de excitație care are o topografie paraseptală posterioară augmentează semnele electrocardiografice de necroză diafragmatică.

3. Sindromul WPW mascînd un infarct miocardic. Există 2 situații:

— sindromul WPW, de tip A, poate masca o necroză antero-septală sau posterioară, cînd unda delta se opune necrozei;

— sindromul WPW, de tip B, poate masca o necroză antero-laterală, cînd unda delta se opune necrozei.

4. Sindromul WPW complicînd un infarct miocardic. Acest fenomen se poate semnala în:

— anomaliile segmentului ST și undei T: în cursul preexcitației se pot antrena modificări secundare ale undei T, o cale de preexcitație foarte puțin permeabilă neidentificată pe traseul electric putînd da naștere unor tulburări secundare de repolarizare; după un episod de tahicardie supraventriculară anomaliile undei T pot persista timp de cîteva săptămîni. Tratamentele antiaritmice nu pot normaliza tulburările de repolarizare;

— extrasistolele ventriculare stîngi; pot ocaziona descoperirea unei necroze;

— complexele conduse spontan sau induse. Revenirea la conducerea exclusiv nodo-hisiană se poate face:

- spontan, în caz de preexcitație intermitentă;
- provocată, în majoritatea cazurilor, prin stimularea atrială, injecții intravenoase cu antiaritmice.

Trebuie semnalat faptul că numai restabilirea conducerii nodo-hisiene permite diagnosticul electrocardiografic de necroză miocardică în caz de sindrom WPW. Considerăm util să amintim unele cazuri din cazuistica proprie în care sindromul de preexcitație ventriculară s-a intricat cu o cardio-

Scanned with OKEN Scanner

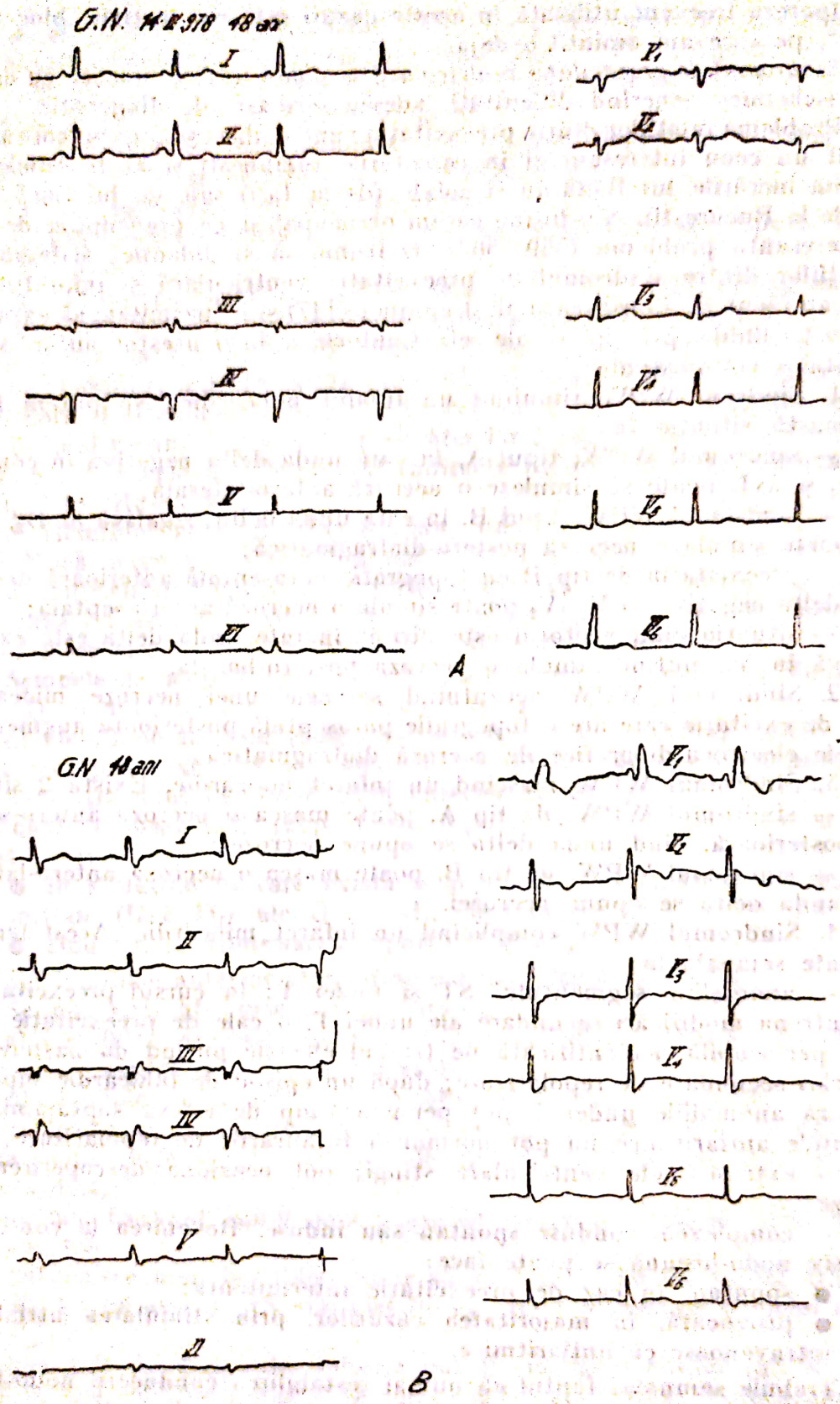


Fig. 10 — Sindrom de preexcitație ventriculară survenită după un infarct miocardic. Traseu ECG normal (A). Traseu cu bloc de ramură dreaptă tip Wilson (B).

Scanned with OKEN Scanner

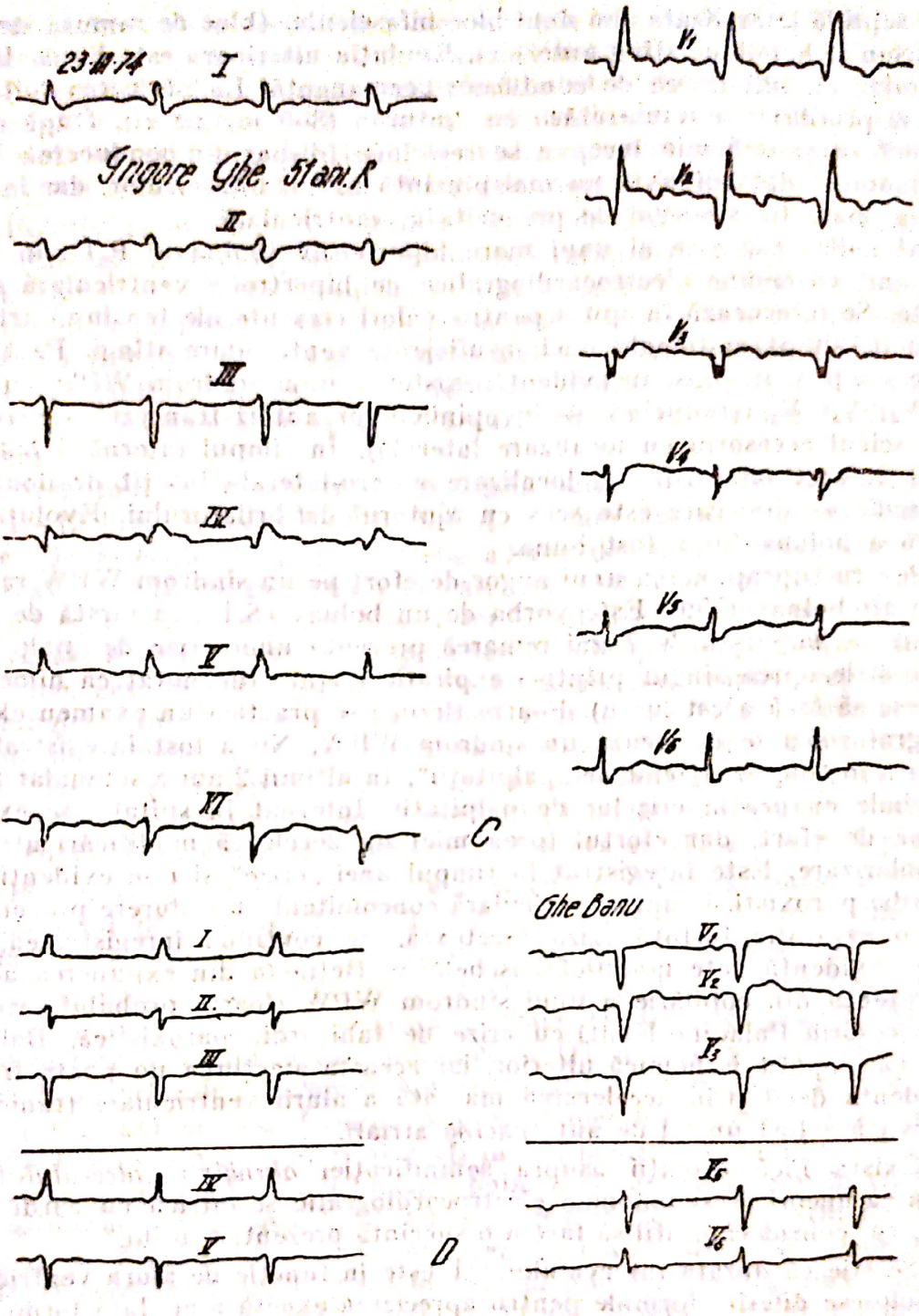


Fig. 10

Infarct miocardic antero-septal cu bloc de ramură dreaptă Wilson și hemibloc sting anterior (C). Sindrom de preexcitație ventriculară survenind pe sechelele unui infarct antero-septal (D).

patie ischemică. Bolnavul G.I., în vîrstă de 50 de ani, purtător al unei cardiopatii ischemice, de tipul angorului de efort, acompaniată de un bloc de ramură dreaptă tip Wilson intermitent este adus de urgență la spital, la 45 de minute după debutul unei dureri precordiale puternice. Se constată semnele electrocardiografice ale unui infarct miocardic acut cu localizare

antero-septală lateralizată și a unui bloc bifascicular (bloc de ramură dreaptă tip Wilson și hemibloc stîng anterior). Evoluția ulterioară este bună. Bolnavul rămîne cu tulburarea de conducere permanentă. La părăsirea spitalului începe o profilaxie a reinfarctării cu Anturan (800 mg pe zi). După cîteva luni necroza și ischemia încep a se restrînge (dispar din conducerea V_5) și la un moment dat bolnavul nu mai prezintă blocul bifascicular, dar în locul acestuia apare un sindrom de preexcitație ventriculară.

Al doilea caz este al unui mare hipertensiv (bolnavul P.T., în vîrstă de 58 ani) cu semne electrocardiografice de hipertrofie ventriculară stîngă marcată. Se internează în spital pentru valori crescute ale tensiunii arteriale însoțite de simptomatologia unei insuficiențe ventriculare stîngi. Pe traseul electric s-a pus, în plus, în evidență existența unui sindrom WPW cu unde Q în V_4, V_5, V_6 (traducînd — în opinia unor autori francezi — existența unui fascicul accesoriu cu localizare laterală). În timpul internării bolnavul face un infarct miocardic cu localizare antero-laterală însoțit de două stopuri cardiace, din care este scos cu ajutorul defibrilatorului. Evoluția ulterioară a bolnavului a fost bună.

Pentru suprapunerea unui angor de efort pe un sindrom WPW reamintim un alt bolnav (559). Este vorba de un bolnav (S.I.), în vîrstă de 42 de ani, care de la vîrsta de 7 ani remarcă prezența unor crize de „palpitații", pe care și le oprea singur printr-o expirație forțată (de notat că nimeni nu îi spusese să facă acest lucru). Foarte tîrziu i se practică un examen electrocardiografic și i se decelează un sindrom WPW. Nu a fost înregistrat însă niciodată în timpul crizelor de „palpitații". În ultimii 2 ani a semnalat dureri precordiale cu ocazia crizelor de palpitații. Internat în spital i se execută o probă de efort, dar efortul (prea mic) nu decelează modificări ale fazei de repolarizare. Este înregistrat în timpul unei „crize" și i se evidențiază o tahicardie paroxistică supraventriculară concomitent cu o durere precordială. După o expirație forțată criza încetează. Se continuă înregistrarea, care pune în evidență nete modificări ischemice. Reținem din expunerea acestui caz prezența din copilărie a unui sindrom WPW (foarte probabil prin fascicul accesoriu Paladino-Kent) cu crize de tahicardie paroxistică. Bolnavul face o cardiopatie ischemică ulterior, iar această afecțiune nu poate fi pusă în evidență decît prin accelerarea marcată a alurii ventriculare (tahicardia paroxistică a fost un fel de auto-*pacing* atrial).

Există încă discuții asupra semnificației *alungirii intervalului QT*. Pentru că uneori acest fenomen electrocardiografic se intrică cu cardiopatia ischemică, considerăm util să facem o succintă prezentare a lui.

Se știe că durata intervalului QT este în funcție de alura ventriculară și se folosesc diferite formule pentru aprecierea exactă a ei. Iată formula lui Holzman și Hegglin pe care am folosit-o și noi: $QT = 0{,}39 \sqrt{RR} \pm 0{,}04$ sec. Intervalul QT, corectat pentru frecvență, se poate deduce și din formula lui Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$.

Există situații în care alungirii intervalului QT i se poate pune în evidență o cauză precisă. Este vorba de așa-zisa alungire secundară întîlnită în: administrarea unor droguri (chinidină, procainamidă, fenotiazine, antidepresive ciclice), tulburări electrolitice (hipopotasemie, hipomagneziemie, hipocalcemie), hipotermie, accidente vasculare cerebrale, intervenții chirurgicale în regiunea gîtului. Uneori însă orice strădanie de a descoperi ce

Scanned with OKEN Scanner

se ascunde în spatele acestui fenomen electric este zadarnică și în acest caz se vorbește de o alungire primară sau idiopatică.

La copii există o alungire congenitală a intervalului QT cu un risc major de sincopă sau moarte subită. S-au descris, legat de aceasta, două sindrome: sindromul Jervell-Lange-Nielsen (un sindrom autosomal recesiv, însoțit de surditate) și sindromul Romano-Ward (autosomal dominant, fără surditate).

Relativ recent s-au comunicat cazuri de alungire QT fără anomalii congenitale asociate, comportînd riscul unor tulburări grave de ritm și moarte subită. Adesea este vorba de subiecți sănătoși, cărora li se descoperă anomalia electrică în mod întîmplător (cu ocazia unei sincope sau a unei surdități). Surditatea însoțită de alungirea intervalului QT reprezintă 0,3% din surdițăile congenitale. În opinia lui Schwartz (683) sincopele recidivante s-ar explica prin existența unor crize tranzitorii de flutter sau fibrilație ventriculară.

Sindromul de moarte infantilă subită pare a fi foarte frecvent la copii între 1—12 luni. Se consideră în S.U.A. că mor anual de acest sindrom în jur de 10 000 copii (381). Este vorba adesea de copii apneici, cianotici, cu o marcată rigiditate musculară și care frecvent mor în timpul somnului, dacă nu se încearcă o resuscitare a lor. Pentru explicarea acestui sindrom s-a invocat: asfixia, spasmul laringian sau bronhospasmul, infecții, boli oculte (endocrine, neurologice sau renale). De asemenea s-a propus drept explicație o prelungire a intervalului QT cu aritmii ventriculare fatale. Deoarece moartea survine repede și acasă, copiii nu mai pot fi văzuți, decît rar, de un medic. Kelly și colab. au examinat electrocardiogramele la 21 copii cu acest sindrom după ce au fost resuscitați (3 nu au mai putut fi salvați și au decedat) și au ajuns la concluzia că intervalul QT nu a fost prelungit.

Pe un studiu prospeciv Facchini și colab. (235) au ajuns la concluzia că sindromul de moarte infantilă subită se explică printr-o fibrilație ventriculară prin descărcări simpatice și alungirea intervalului QT.

Caracterul ereditar al acestui sindrom a incitat la studierea unor familii (661), care prezentau această alterare electrocardiografică. Astfel au fost depistate 3 familii la care prelungirea QT nu era acompaniată de surditate. Era vorba de sindromul Romano-Ward, iar ereditatea era de tip dominant nelegată de sex. Familia A avea 4 membri afectați în 3 generații. Familia B prezenta 3 membri afectați în 2 generații, iar familia C 5 membri afectați în 3 generații. Din 9 membri bolnavi și care se găseau în viață 7 au fost asimtomatici și nici unul nu a prezentat sincopă; restul de 2 (unul în vîrstă de 7 ani și altul de 9 ani) prezentau multiple crize sincopale. Din 3 bolnavi care au murit, la 2 s-a înregistrat o electrocardiogramă înainte de a muri. Al treilea (un băiat în vîrstă de 14 ani, aparent sănătos) a dezvoltat o criză sincopală unică, cu 13 luni înainte de a muri în somn.

Natura disritmei care a provocat sincopa a fost dovedită în 2 cazuri. Unul din copii a fost tratat, cu succes, fixîndu-i-se un *pacemaker demand* și administrîndu-i-se și propranolol, iar cel de-al doilea a fost tratat exclusiv cu propranolol.

La bolnavii simptomatici, cu bradicardie severă, autorii recomandă aplicarea unui *pacemaker demand* și administrarea unui beta-blocant, iar în caz de bradicardie ușoară propanololul constituie drogul de elecție. La asimptomatici se recomandă: efort, tratament profilactic cu propranolol

(dacă există o prelungire mai mare a intervalului QT, o undă T inversată sau un ritm ventricular ectopic).

Pentru explicarea patogeniei sindromului de alungire a QT și moarte subită, idiopatic, Schwartz arată că la animal ablația ganglionului stelat drept produce: o alungire a QT, apariția unor tulburări de ritm ventriculare (în caz de ischemie miocardică, efort sau emoții), o creștere a excitabilității ventriculare, o diminuare a pragului fibrilației ventriculare. La bolnavii cu QT alungit inhibarea ganglionului stelat drept poate apărea o inversiune a undei T, iar inhibiția ganglionului stelat stîng determină o abolire a acestei inversiuni. Se pare că anomalia majoră care ar interveni în acest sindrom ar fi o asimetrie a inervației cardiace simpatice, cu predominanța celei stîngi.

O estimare relativă a cazurilor publicate cu acest sindrom a cifrat numărul lor în jur de 500. Rezultate terapeutice bune s-ar obține prin terapia cu: propranolol, difenilhidantoină și tosilat de bretiliu.

S-a practicat o simpatectomie cervico-toracică stîngă la 15 bolnavi, care nu au beneficiat de terapia cu beta-blocante. Bolnavii au fost urmăriți timp de 7 luni pînă la 3 ani, fără a se înregistra vreun deces în acest răstimp Alungirea intervalului QT a diminuat la 6 din cei 15 bolnavi, ceea ce înseamnă că efectul benefic al operației se exercită asupra excitabilității ventriculare și nu atît asupra duratei QT. Se pare că intervenția chirurgicală cea mai eficace ar fi practicarea ablației ganglionului stelat, ca și a primilor 3—4 ganglioni simpatici toracici.

Ca o formă particulară de debut în cardiopatia ischemică dureroasă Drăghici, Vintilă, Rogozea și Stăncioiu (200) au comunicat 3 cazuri de angor sincopal însoțit de alungirea intervalului QT și aritmie ventriculară prin „torsada vîrfului". De notat este faptul că anomalia electrică nu a fost asociată cu hipokaliemie, bradicardie excesivă sau folosirea unor droguri chinidinice. Atenuarea fenomenelor de „insuficiență coronariană acută" (clinică și electrocardiografică) a dus la normalizarea intervalului QT.

Rezultă deci, potrivit opiniei autorilor, că ischemia miocardică poate facilita apariția sindromului de QT alungit cu sincopă prin „torsada vîrfului", iar recunoașterea precoce a lui are implicații prognostice și terapeutice deosebite.

Considerăm că este util să amintim o altă cercetare românească privind relația dintre alungirea QT și moartea subită în infarctul miocardic acut. (330). Astfel au fost studiați retrospectiv 136 de bolnavi cu infarct miocardic (45 decedați și 91 supraviețuitori) pentru a se stabili relația între riscul crescut de moarte subită, tulburările de ritm și de conducere, severitatea infarctului și alungirea intervalului QT. Comparîndu-se valorile QT la cele două loturi de bolnavi s-a constatat o alungire a QT la 36 din 45 pacienți (80%) (din lotul 1) și la 41 din 91 (45%) (din lotul 2). Autorii consideră că alungirea QT reprezintă o repolarizare întîrziată, asincronă, care crește susceptibilitatea pentru tahidisritmiile de reintrare. Extrasistolele ventriculare pe fondul unui interval QT prelungit pot acționa ca mecanism de „trigger" în declanșarea fibrilației ventriculare pe un miocard ischemic.

Să nu uităm că există cazuri în care alungirea intervalului QT este concomitentă cu o scurtare a sistolei mecanice realizînd sindromul Hegglin, care se înscrie în cadrul insuficienței energodinamice.

Pe un studiu mai vechi al nostru, pe 86 trasee înregistrate la 10 bolnavi cu QT prelungit, am constatat un sindrom Hegglin la 4 bolnavi. De

Scanned with OKEN Scanner

remarcat că o afecțiune cardiacă organică nu s-a putut depista la nici unul din acești bolnavi. S-a constatat în schimb la cei 4 pacienți: hipotiroidie (1), ciroză hepatică (1), leucoză acută tratată cu doze mari de acetat de cortizon și prednison (1), glomerulonefrită cu insuficiență renală avansată (1).

Pentru aprecierea performanței miocardului în infarctul miocardic se recomandă, pe lîngă folosirea timpilor sistolici, aprecierea forței terminale a undei P în V_1, harta electrocardiografică precordială și intervalul QT (149).

La bolnavii cu infarct miocardic anterior intervalul QT prelungit precede adesea tahicardia ventriculară precoce indiferent de extinderea afecțiunii. Scurtarea intervalului QTc în timpul convalescenței poate reflecta o repolarizare ventriculară mai uniformă, avînd deci implicații prognostice deosebite (742).

Determinarea intervalului QT (corectat) prin formula lui Bazett sau Ashman necesită o corecție pentru proba de efort, dar se pare că această probă practicată la pacienții cu cardiopatie ischemică nu conduce la o scurtare a QT. Explicația ar fi intervenția ischemiei care induce inomogenitatea repolarizării (Knoebel și colab. — 393 —).

Interesant ni se pare că aplicarea unei diete excesive, de semiinaniție la bolnavi obezi, considerați a fi — prin aceasta — purtătorii unui factor de risc coronarian a condus la consecințe grave. Isner și colab. (358) relatează faptul că apariția în S.U.A. în 1976 a unei cărți intitulate „The Last Chance Diet" a dus la aplicarea unor diete de „semiinaniție" menite să provoace o rapidă scădere în greutate. În 1977 se aprecia că cel puțin 100 000 persoane folosiseră timp de minimum o lună acest tip de dietă. Între iulie 1977 și sfîrșitul anului s-au semnalat cel puțin 60 de morți subite printre acești subiecți. Înregistrările electrocardiografice făcute înaintea morții la 10 pacienți au remarcat o netă alungire a intervalului QT. Rezultă de aici necesitatea unor înregistrări electrocardiografice multiple la pacienții supuși unei cure de slăbire drastice.

2. ELECTROCARDIOGRAMA DE EFORT

Interesul pentru studiile electrocardiografice în cardiopatia ischemică pare să înregistreze, în ultimii ani, în opinia unor autori un interes mai mic. Explicația ar trebui căutată în extinderea extraordinară a coronarografiei și a explorărilor neinvazive (în special cele cu izotopi). Dispunem la ora actuală de o — să-i spunem — „metodologie" privind investigația electrocardiografică a unui bolnav considerat, din punct de vedere clinic, coronarian sau a unui subiect cu modificări electrice, dar lipsit de simptomatologie tipică sau chiar asimptomatic.

Înscrierea unui traseu electrocardiografic normal, în repaus, la bolnavi cu elemente subiective tipice sau mai puțin tipice de cardiopatie ischemică este un fapt de o banalitate curentă. Proporția lipsei de expresivitate a înregistrării electrocardiografice, în repaus, ajunge pînă la 50%. Nimeni (sau în orice caz extrem de puțini clinicieni) nu se mulțumește numai cu datele de anamneză, care nu se corelează cu rezultatul investigației electrocardiografice și efortul de evidențiere a procesului de ischemie miocardică este aproape unanim. Există, din nefericire, pacienți care, din diferite motive, „învață" caracterele tipice ale durerii din *angor pectoris*, știind în același

Scanned with OKEN Scanner

timp că o bună parte din bolnavii cu această afecțiune au electrocardiograma de repaus normală.

Importanța testului de efort, cu înscrierea electrocardiografică în timpul efortului, nu este astăzi cu nimic diminuată. Există însă posibilitatea de a corela clinica și datele electrocardiografice cu coronarografia sau cu explorările neinvazive, încercîndu-se să se precizeze cît mai mult valoarea diagnostică și prognostică a acestei metode la îndemîna oricui.

Nu încercăm să reluăm o serie de date pe care unul din noi (559) le-a semnalat în mod destul de amănunțit în urmă cu cîțiva ani. Există tendința de *a standardiza testul de efort* (testul comunicat de O.M.S. sau protocolul lui Bruce frecvent utilizat în țările anglo-saxone). Ne vom limita la indicațiile, publicate în 1979 (7), de Societatea americană de Cardiologie (A.H.A.). Conform acestora un test de efort bine executat implică o serie de condiții pe care le vom concretiza în cele ce urmează.

— *Mediul fizic.* Este necesară o cameră bine ventilată, curată, cu o temperatură de 20—22° și o umiditate de 60%.

— *Echipa de laborator.* Trebuie să aibă în componența ei cel puțin un medic. Personalul care compune această echipă trebuie să corespundă anumitor exigențe: să fie competent și bine antrenat; să asigure funcționarea corectă a aparaturii; să urmărească în mod corect toate etapele testului; să prezinte cu acurateță și sub o formă inteligibilă rezultatele testului; să existe cel puțin 2 persoane (din echipa care execută testul) în camera în care se execută proba. Echipa care execută testul va trebui, de asemenea, să cunoască: cauzele (clinice și electrocardiografice) care conduc la întreruperea efortului, semnele unei urgențe cardiovasculare ce poate să apară în timpul testului, evenimentele care pot surveni în timpul perioadei de recuperare după efort (perioadă care se extinde pînă la 15 minute).

După terminarea probei bolnavului i se poate permite eventual să facă un duș.

— *Echipamentul de laborator.* Efortul se va exceuta fie cu ajutorul unui cicloergometru, fie cu cel al unui covor rulant. În timpul efortului se pot înregistra mai multe conduceri, chiar cele 12 conduceri clasice, putîndu-se de asemenea monitoriza mai multe conduceri. Este necesară înregistrarea periodică a tensiunii arteriale.

— *Echipamentul de urgență și drogurile.* Nu va lipsi din dotarea laboratorului care execută proba de efort un defibrilator electric (cu un debit de 50 ohmi și o sarcină de cel puțin 250W/sec.). Medicamentele necesare sînt: sulfat de atropină, morfină, clorură de calciu, nitroglicerină, epinefrină, lidocaină, bicarbonat de sodiu. Sursa de oxigen este, de asemenea, obligatorie.

— *Procedee de urgență.* Raportul AHA semnalează necesitatea existenței unor instrucțiuni scrise pentru tratamentul complicațiilor cardio-pulmonare (în special pentru: infarctul miocardic acut, disritmiile ventriculare și edemul pulmonar acut). Dacă proba nu se execută într-un spital trebuie să existe posibilitatea efectuării unui transport urgent la spital. În cazul în care survine un stop cardiac se vor lua măsurile de urgență pe loc.

— *Înainte de efectuarea probei.* Se va lua bolnavului o anamneză foarte amănunțită și corectă, fără a uita să consemnăm medicamentele luate și să înregistrăm o electrocardiogramă (cu cele 12 conduceri convenționale). Scopurile testului se pot concretiza prin următoarele: 1) să aprecieze capaci-

tatea fizică de efort; 2) să lămurească diagnosticul de boală cardiovasculară; 3) să aprecieze răspunsurile terapeutice sau progresiunea bolii.

— *Instrucțiunile privind pe pacient* se pot rezuma în următoarele:

● alimentația: să nu mănînce sau să nu fumeze cel puțin două ore înainte de probă. Masa servită nu trebuie să conțină: unt, smîntînă, cafea, ceai sau alcool;

● îmbrăcămintea: bolnavul va fi îmbrăcat în pijama sau șort și nu va purta papuci și tenișI.

— *Contraindicațiile testului.* Următoarele boli se consideră de către AHA drept contraindicații pentru testul de efort: infarctul miocardic acut, miocardita acută, pericardita acută, insuficiența cardiacă congestivă, un grad înalt de interesare a coronarei stîngi principale; disritmii atriale rapide, bloc atrio-ventricular de gradul II sau III, stenoză aortică severă, hipertensiune arterială severă necontrolată, angină progresivă instabilă, infecții, hipertiroidism.

— *Informații despre pacient.* Se vor consemna următoarele date: numele, data, locul de naștere, înălțimea, greutatea. Datele ce urmează nu vor lipsi din anamneza bolnavului: existența unui disconfort sau a unei dureri toracice; prezența unor sufluri diagnostice; prezența dispneii, a edemului, a amețelilor, a unei hipertensiuni arteriale. În continuare bolnavul va fi chestionat despre antecedentele familiale, despre medicația pe care o folosește, despre existența unor eventuale probleme ortopedice, despre ortopnee, dureri în membrele inferioare, palpitații, dispnee paroxistică nocturnă, despre prezența în antecedentele personale a unor afecțiuni cardiace, existența unui stres emoțional recent, activitatea fizică, infecții recente, obiceiul de a fuma.

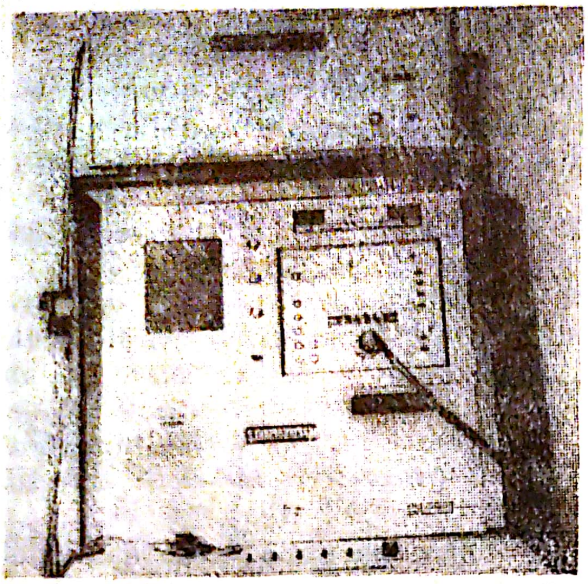
Examenul fizic al aparatului cardiovascular va cuprinde, în mod obligatoriu, următoarele elemente: luarea tensiunii arteriale, examenul extremităților (pentru decelarea unor anumite edeme sau a unei insuficiențe vasculare), examinarea inimii, consemnarea alurii ventriculare, examenul plămînilor, examenul gîtului (pentru surprinderea turgescenței jugularelor). Acest examen se va termina cu înregistrarea electrocardiografică în repaus, cu cele 12 conduceri obișnuite.

Raportul AHA recomandă obținerea consimțămîntului pacientului. Pacientul va fi informat asupra a ceea ce se urmărește prin test și asupra riscului probei. Va fi, de asemenea, atenționat asupra posibilității apariției anumitor simptome: respirație scurtă, oboseală, disconfortul membrelor inferioare, disconfortul toracic (sau chiar durere toracică), amețeli.

— *Executarea testului.* În prealabil pielea va fi curățată cu alcool, acetonă sau va fi abrazată cu turul dentar. Electrozii trebuie confecționați din argint și montați în cupe de plastic; vor fi fixați cu adeziv, care să reziste la transpirații.

Se va face o înregistrare electrocardiografică în repaus. Înregistrarea se va continua și după o hiperventilație, care ne va putea identifica pacienții cu anomalii ale segmentului ST, care pot fi atribuite răspunsului sistemului nervos simpatic. Efortul va varia de la 1 la 3 METs, iar treptele vor avea o durată de 2—3 minute. Intensitatea efortului maximal se va calcula conform binecunoscutei formule 220 — vîrsta, adică alura ventriculară va trebui să atingă cifra obținută prin această formulă. Dacă efortul maximal nu

Scanned with OKEN Scanner



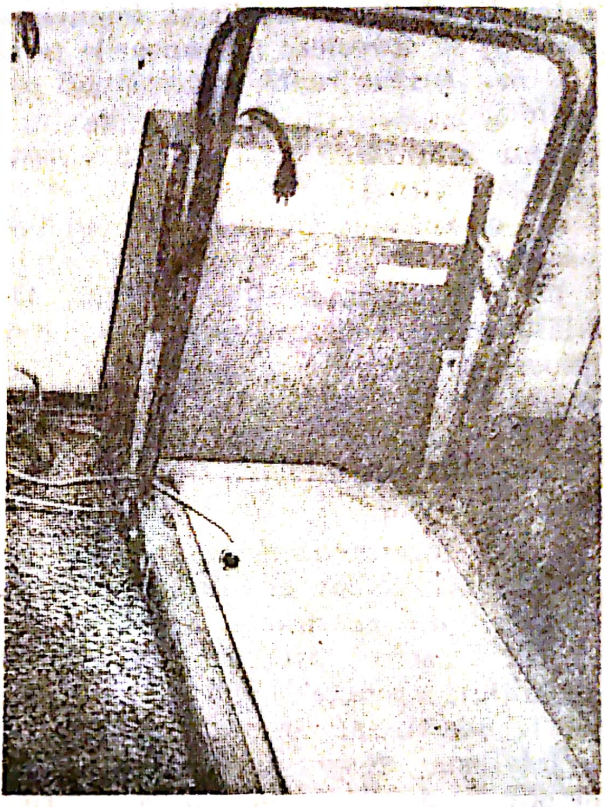


Fig. 11 — Aparat de construcție tip Quinton pentru înregistrarea electrocardiogramei în timpul efortului maximal sau submaximal în trepte. În timpul efortului avem posibilitatea să monitorizăm în permanență: alura ventriculară, denivelarea (exprimată în mm) a segmentului ST, valoarea pantei ST și o integrală cu valori înalt semnificative pentru afirmarea unui test pozitiv.
De asemenea pe cardiovizor se înregistrează în permanență trei derivații electrocardiografice, iar pe hîrtia aparatului cele 12 derivații convenționale. Intensitatea efortului și durata lui pot fi programate electronic.

se poate realiza, se va căuta să se obțină o alură ventriculară, care să reprezinte 85% din cifra obținută pentru efortul maximal. În felul acesta obținem un efort submaximal.

Iată, după AHA, condițiile în care efortul va fi oprit: la apariția semnelor de vasoconstricție (paloare, piele jilavă); la apariția fibrilației atriale, a dispneii, a alternanței electrice, a creșterii excesive a tensiunii arteriale (230—250 mm Hg, tensiunea sistolică), a oboselii sau a unei senzații de ameteală, a unei dureri musculo-scheletale. Alte elemente care impun oprirea probei de efort: scăderea progresivă a alurii ventriculare sau a tensiunii arteriale, lărgirea progresivă a complexului QRS, apariția unor extrasistole ventriculare cu frecvență crescută, apariția unei tahicardii ventriculare (3 sau mai multe bătăi consecutive).

Perioada de recuperare va fi de 5—15 minute, timp în care pacientul va fi monitorizat; i se vor face înscrieri ECG repetate și i se va lua tensiunea arterială. În timpul acestei perioade i se va indica subiectului să pedaleze sau să alerge pe covor rulant la un nivel de efort scăzut, sau să stea culcat (dacă are ameteli sau greață).

— *Interpretarea testului.* Răspunsurile electrocardiografice considerate ca anormale se exprimă prin modificări ST: punctul J coborît (≥ 1 mm); subdenivelare ST (≥ 1 mm) de tip orizontal sau descendent, cu o durată de ≥ 80 milisec.; disritmii ventriculare asociate cu modificări ST (cu o semni-

Scanned with OKEN Scanner

ficație extrem de periculoasă). Se consideră (potrivit AHA) că extrasistolele ventriculare ocazionale nu traduc, sub raport diagnostic, o ischemie.

În privința apariției durerii sau a disconfortului toracic se semnalează faptul că dispar la repaus sau la administrarea de nitroglicerină și pot să indice o ischemie miocardică, chiar și în lipsa unor modificări ST tipice.

Capacitatea funcțională se poate exprima prin consumul de O_2 (ml/min./kg) sau prin unități MET (o unitate MET este aproximativ 3,5 ml O_2/kg/min. sau 1,2 kcal/min. — 531 —).

În paranteză semnalăm faptul că Bruce și colab. (94), Lapin și colab. (423) au înlocuit metodele clasice de determinare a VO_2 (care necesitau prize de aer numeroase și repetate pentru determinarea consumului maxim de oxigen). Astfel VO_2 max. al unui pacient poate fi determinat într-un singur timp, în cîteva minute, cu ajutorul unui test de efort progresiv. VO_2 max. este direct proporțional cu durata efortului din cursul probei imaginată de Bruce (92). Pentru evaluarea VO_2 max. acest autor a stabilit o nomogramă, care corelează un raport între durata parcursului efectuat pe covorul rulant și alți factori care influențează VO_2 max. (sexul, vîrsta, nivelul activității fizice în viața de toate zilele). Se poate calcula în acest fel „deficitul funcțional aerobiotic" (F.A.I. =*Functional Aerobiotic Impairment*). În procente F.A.I. reprezintă deficitul de conductanță circulatorie a oxigenului la un anume pacient în raport cu cea a unui subiect sănătos.

Formula lui Bruce se prezintă astfel:

$$\text{F.A.I.}\% = \frac{VO_2 \text{ max. teoretică} - VO_2 \text{ max. determinată}}{VO_2 \text{ max. teoretică}} \times 100$$

Consumul maxim de O_2, atins în timpul efortului, poate fi estimat prin formulele (Lapin și colab. — 423 —):

— la bărbat: $VO_2 = 8{,}38 + 2{,}94$ (min. efort);

— la femeie: $VO_2 = 8{,}05 + 2{,}74$ (min. efort).

Linhart (451) consideră că un F.A.I. între 0—25% are semnificația lipsei sau a unui deficit discret; între 25—50% deficitul este mediu, iar peste 50% este grav.

În interpretarea probei de efort se va ține neapărat cont de unele droguri, care pot influența electrocardiograma. Medicamentele acestea ar fi (după AHA): digitala, blocanți ai sistemului nervos simpatic (Propranolol, Guanetidin, metildopa); diureticele; nitroglicerina; chinidina; procainamida; fenotiazinicele; litium.

Este de notat că hipokaliemia (pe care o pot induce unele medicamente) poate să favorizeze dezvoltarea disritmiilor ventriculare.

Printre modificările electrocardiografice, care nu au o semnificație patologică, survenite în timpul probei de efort, este bine să reținem următoarele: amplitudinea medie a undei R crește precoce în timpul efortului și scade în mod dramatic în perioada efortului maxim (Boudoulas și colab. — 76 —); amplitudinea undei S crește progresiv cu efortul; jonctiunea medie J ușor pozitivă înaintea efortului devine negativă în timpul efortului (exceptînd conducerea specială Z) și revine la zero după efort. Panta segmentului ST crește proporțional cu efortul. Constatările s-au făcut practicînd testul de efort maximal la subiecți asimptomatici și sănătoși (Wolthuis și colab. — 825 —) folosind unele conduceri speciale: CC_5, CM_5, V_5, Yh și Z.

Importanța diagnostică a undei U am semnalat-o cu mai mulți ani în urmă (564). Vrem să remarcăm doar două situații: o undă U inversă, indusă de efort este înalt predictivă pentru o cardiopatie ischemică semnificativă interesînd segmentul proximal al descendentei anterioare stîngi (Gerson și colab. — 275 —); o undă U negativă în repaus s-a dovedit coronarografic ca traducînd o stenoză semnificativă fie a descendentei anterioare, fie a trunchiului principal al coronarei stîngi și o disfuncție a ventriculului stîng (Gerson și McHenry — 276 —).

Unele studii anterioare au sugerat faptul că *modificările de amplitudine QRS* datorate alterării volumului ventricular și funcției miocardice, modificări induse de efort, pot ameliora valoarea diagnostică a testului de efort. Pentru a verifica aceste constatări s-a lucrat pe un lot de bolnavi cu cardiopatie ischemică și pe un lot (martor) de sănătoși măsurîndu-se, pe lîngă volumele ventriculului stîng și fracția de ejecție, amplitudinea undei R (în conducerile V_5, X, Y și Z), a undei Q (în conducerea Z) și suma amplitudinilor undelor R (în conducerile X și Y) și undelor Q (în conducerea Z). Se concluzionează (32) că modificările amplitudinii QRS în timpul probei de efort au o valoare diagnostică mică și nu se corelează cu modificările induse de efort și privind volumele (telesistolic și telediastolic) ventriculului stîng și funcționalitatea acestuia (exprimată prin valorile fracției de ejecție). Incomparabil mai mare este valoarea diagnostică a modificărilor segmentului ST (sensibilitate 57% și specificitate 100%).

La rezultate oarecum diferite au ajuns Berman, Wynne și Cohn (51) care au constatat creșteri semnificative ale undelor R în multiple conduceri în timpul efortului la bolnavii cu boală coronariană stabilită coronarografic. Aceste creșteri asociate cu o denivelare ST $\geqslant 1$ mm au avut, în 99% din cazuri, o stenoză coronariană semnificativă (coronarografic). Mecanismul creșterii amplitudinii undei R în mai multe conduceri la bolnavii cu cardiopatie ischemică se corelează cu anomaliile funcționale ale ventriculului stîng.

Denivelarea ST marcată asociată cu un răspuns presor anormal în timpul efortului semnifică existența unei coronaropatii avansate (Sanmario și colab. — 670 —).

Practicarea unei probe de efort urmărește, în cardiopatia ischemică, potrivit experienței lui Roskam (653) două scopuri principale: a) să confirme și să cuantifice insuficiența coronariană; b) să ofere un mijloc eficient de predictibilitate a morfologiei coronariene.

Există întrebări esențiale la care acest test de încărcare coronariană trebuie (sau ar trebui) să dea răspunsuri cît mai precise:

1) Ce indicator este angina pectorală prin ea însăși ca simptom la pacienții fără infarct miocardic transmural în antecedente?

2) Este posibilă o ameliorare a predictibilității morfologiei coronariene prin evaluarea anginei pectorale și a traseului electrocardiografic în timpul unui test de efort?

3) Există o corelație între parametrii de efort și severitatea cardiopatiei ischemice?

4) Rezultatele testelor de efort pot să prezică o afectare a unui al doilea sau al treilea vas coronarian la pacienții cu infarct miocardic în antecedente?

Scanned with OKEN Scanner

5) Poate să fie ameliorată predictibilitatea morfologiei coronariene prin măsurarea adițională a presiunii capilare pulmonare în timpul efortului?

Numeroasele cercetări, care încearcă să *coreleze expresia electrocardiografică cu aspectul coronarografic și scintigrafic* (în ultima vreme chiar echocardiografic) reprezintă efortul de a da răspunsuri cît mai apropiate de realitate la aceste întrebări.

Incontestabil că metodele neinvazive intră în preferința clinicianului (și — desigur — și a pacientului) cînd e vorba de a se stabili cît mai exact diagnosticul de cardiopatie ischemică. Eșalonarea investigațiilor îl conduce pe Epstein (228) la noțiunea de pretest. Pe baza pretestului se pot emite îndoieli sau certitudini asupra testului. Astfel, un test de efort anormal la un pacient cu pretest ce demonstrează o probabilitate redusă de boală (de exemplu un subiect asimptomatic) se poate considera ca fiind probabil un test fals pozitiv al bolii. La un anginos testul pozitiv evidențiază o mare probabilitate de coronaropatie. În aceeași ordine de idei probabilitatea unei cardiopatii ischemice la un om de vîrstă medie, cu hipertensiune arterială și hipercolesterolemie și cu test neinvaziv (electrocardiogramă de efort, cineangiografie radionuclidă sau scintigramă cu Taliu ^{201}) anormal, este mult mai mare decît la subiectul care are un test pozitiv, dar e mai tînăr și nu i se decelează un factor de risc coronarian. Pentru Epstein o electrocardiogramă de efort pozitivă înseamnă o probabilitate de 70% pentru existența unei cardiopatii ischemice. În această circumstanță testul electrocardiografic devine un pretest pentru testul cu radioizotopi. Dacă explorarea izotopică remarcă o anormalitate, probabilitatea diagnosticului de coronaropatie se apropie de 100%.

Practicarea testului de efort (în variantele maximală sau submaximală și sub formă de trepte succesive) este aproape unanim acceptată ținîndu-se, desigur, cont de indicațiile și mai ales contraindicațiile ei. Să nu uităm că a fost o vreme în care a supune un coronarian la un efort, pentru a depista o modificare electrocardiografică pe care nu o prezenta în repaus, se considera o imensă greșeală. Se aprecia că un anginos poate oricînd să facă, în timpul efortului, un infarct miocardic.

Odată cu mobilizarea precoce a infarctului miocardic s-a constatat că efortul (bine recomandat și bine făcut) departe de a fi pernicios pentru bolnav are, indiscutabil, virtuți benefice.

Deși avem posibilitatea unei continue monitorizări a pacienților în timpul electrocardiogramei de efort, a existat preocuparea de a se centraliza experiența unor mari centre privind *posibilele accidente asociate cu testul de efort.* Un astfel de studiu a fost făcut pe datele provenind de la 198 unități de investigație din regiuni în care se vorbește limba germană (Scherer și Kaltenbach — 674 —). Datele privesc 1 065 923 teste. Aplicarea probei de efort la 353 638 sportivi nu a decelat complicații serioase. Pe 712 285 pacienți cu coronaropatie supuși testului ECG de efort, s-a înregistrat un număr de 17 decese și un total de 96 complicații, care au pus în pericol viața pacienților. Ar rezulta că ne putem aștepta la o complicație gravă la 7 500 teste ergometrice. Cea mai frecventă complicație a fost fibrilația ventriculară, motiv pentru care defibrilatorul electric nu trebuie să lipsească din echipamentul laboratoarelor care practică acest test electrocardiografic de efort.

Scanned with OKEN Scanner

O inocuitate majoră a probelor de efort transpare și din cele 9 000 electrocardiograme de efort, efectuate în perioada 1972—1978 în clinica ASCAR (Mărcuș și colab. — 489 —). Scopul acestor probe a fost: testarea capacității de efort (3 800 de cazuri); evaluarea efectelor terapeutice ale unei substanțe vasodilatatoare (100 cazuri); aprecierea programului de reabilitare după infarct miocardic (1 000 pacienți); precizarea diagnosticului (4 100 subiecți). Concluzia generală desprinsă a fost aceea că proba de efort (efectuată după protocolul recomandat de OMS — Bordeaux, 1970 —) nu a ocazionat apariția nici unui accident cardiovascular major. S-au semnalat 4 incidente: 2 cazuri de fibrilație atrială paroxistică (cu remisiune sub tratament în maximum 24 de ore); un caz de bloc de ramură stîngă tranzitoriu (cu o durată de 36 de ore) și o criză de tetanie.

Tulburările de conducere intraventriculară s-au semnalat rar la subiecții supuși testului de efort, care a evidențiat o ischemie miocardică. Ele au reprezentat 0,3% pe o serie consecutivă de 2 187 teste de efort (688). În acest sens s-au putut decela: prezența unui hemibloc stîng anterior (la 3 pacienți), un hemibloc stîng anterior conducînd la un bloc complet de ramură stîngă (la un bolnav), un bloc bifascicular (hemibloc stîng anterior + + bloc major de ramură dreaptă) (la un pacient) și un hemibloc stîng posterior (la 2 bolnavi). Coronarografia a semnalat o stenoză coronariană semnificativă la toți acești bolnavi.

Experiența ultimilor ani remarcă raritatea utilizării altui gen de efort decît cel pe covorul rulat sau pe cicloergometru. Sînt, totuși, situații în care efortul maximal (sau submaximal), așa cum este el codificat, nu se poate practica. Este suficient să amintim bolnavii în vîrstă, arteriticii, reumaticii etc. În astfel de situații membrele inferioare nu pot fi folosite și se recurge *la alte teste:* unele neinvazive (efortul izometric, de exemplu), altele invazive *(pacing*-ul atrial). Împreună cu M. State noi am imaginat, pentru astfel de situații, excitația simpaticului cervical, cu ajutorul curenților diadinamici. Creșterea alurii ventriculare este departe de a atinge un nivel maximal (sau submaximal) și pentru acest motiv rezultatele obținute (pe care le-am comparat cu efortul pe cicloergometru) sînt inferioare, dar oricum este o probă neinvazivă, care ne poate lămuri într-o serie de circumstanțe dubioase.

Efortul static izometric *(isometric handgrip)*, care solicită numai mîinile a fost studiat (Brown și colab. — 90 —) în coroborare cu coronarografia pentru a surprinde efectele sale hemodinamice. Repercusiunile acestui gen de efort asupra aparatului cardiovascular s-au concretizat prin următoarele modificări față de repaus: creșterea frecvenței cardiace (69—84), creșterea tensiunii arteriale sistolice (134—170 mm Hg), reducerea calibrului coronarelor indemne (în 11% din cazuri), reducerea arterelor coronare stenozate (la 9% din pacienți).

S-au comparat răspunsurile cardiovasculare obținute în timpul unui efort dinamic cu cele rezultate în urma combinării efortului dinamic cu unul static (subiectul purtînd în mînă o greutate în timpul efortului pe covor rulant) la bolnavii cu cardiopatie ischemică (179) și s-a ajuns la concluzia că prevalența anginei pectorale a fost semnificativ mai mică prin efortul combinat statico-dinamic decît prin efortul dinamic singur.

Testul Master este din ce în ce mai puțin folosit, pentru că o bună parte din coronarieni nu pot beneficia, prin el, de efortul de obiectivizare a

Scanned with OKEN Scanner

afecțiunii lor. Pornind de la luarea în considerație a criteriilor electrocardiografice majore și minore, o lucrare românească (552) ajunge la următoarele concluzii: 4% din lotul martor are un test pozitiv (fie fals-pozitiv, fie o cardiopatie ischemică nedureroasă); în cardiopatia ischemică diagnosticul se confirmă electrocardiografic la 49% din bolnavi (conform criteriilor majore) și la 58% (potrivit criteriilor minore); subiecții cu factori de risc pot avea modificări patologice (22% după criteriile majore și 35% după criteriile minore).

Testul Master ar fi util (Nicolaescu și Nuță — 544 —) în stabilirea unui diagnostic precoce de cardiopatie ischemică la persoanele cu factori de risc coronarian. Se pare că criteriile minore ar fi mai frecvente la cei cu cardiopatie latentă decît la cei cu cardiopatie manifestă.

Personal nu mai executăm testul Master decît la bolnavi care nu pot executa testul pe covor rulant sau cicloergometru.

Valoarea testului de efort trebuie judecată întotdeauna în *concordanță cu simptomatologia clinică.* Sheffield (699) amintește observația făcută de Redwood, Borer și Epstein conform căreia există persoane asimptomatice cu răspunsuri electrocardiografice anormale la efort și cu modificări coronarografice nesemnificative. Valoarea limitată a probei de efort s-ar semnala la pacienții simptomatici. Se pare însă că persoanele cu un răspuns electrocardiografic patologic la efort și asimptomatice au de 5 ori mai mare șansa de a face o cardiopatie ischemică patentă decît cei cu răspuns electrocardiografic normal.

Lipsa unei suprapuneri perfecte a testului electrocardiografic de efort cu coronarografia provine din inexistența unui consens privind nivelul gradului de stenozare coronariană, care este considerat ca semnificativ. Se apreciază că o stenozare de 50—70% nu reduce semnificativ fluxul arterial. Ca atare o stenoză semnificativă începe cu 70—75%. Subdenivelarea segmentului ST trebuie interpretată în lumina simptomelor care apar la efortul maximal sau submaximal și trebuie căutată în mai multe derivații. Scăderea tensiunii arteriale sistolice în timpul efortului contribuie la stabilirea diagnosticului de cardiopatie ischemică cînd este însoțită fie de o durere precordială, fie de o subdenivelare ST.

Pentru Ellestad (citat de Sheffield — 699 —) o importanță deosebită, în special de ordin prognostic, o are durata efortului necesar pentru a produce subdenivelarea ST. Dacă această subdenivelare apare numai după 7—10 minute de efort, rata mortalității este ușor mai mare decît la normali. Mortalitatea este foarte mare dacă modificarea electrocardiografică apare după 3 minute de efort.

Dealtfel antrenamentul prin efort pe cicloergometru, la coronarieni documentați coronarografic, a crescut pragul anginos, adică s-a remarcat o creștere a dublului produs (presiunea arterială sistolică x alura ventriculară) la care se înregistrează ischemia (denivelare ST ⩾ 1 mm orizontală sau descendentă). (Ehsani și colab. — 219 —).

La pacienții asimptomatici la care se consemnează o subdenivelare ST la efort este obligatorie (o „obligație etică" o numește Redwood) efectuarea unei coronarografii. Pentru aceste situații, ca și pentru bolnavii cu subdenivelare ST la efort și coronarografia normală se impune și practicarea unei scintigrame coronariene la efort.

La asimptomatici cu test de efort pozitiv se va ţine cont de vîrstă, sex, colesterolemie, antecedente familiale.

În general se consideră că testul de efort la persoane asimptomatice este necesar pentru precizarea riscului cardiopatiei ischemice. Indicaţia esenţială a testului vizează pe pacienţii care consultă pentru durere precordială ajutînd la stabilirea diagnosticului. Dacă diagnosticul este cunoscut, testul contribuie la selecţionarea pacienţilor pentru terapia medicală sau chirurgicală. Noi considerăm că modificările electrocardiografice (decelate, în special, la femei în plină activitate gonadică şi care nu au uzat de contraceptive orale) impun practicarea unei probe de efort care, de cele mai multe ori, normalizează traseul electric.

Fiindcă am amintit de testul Master, a cărei valoare o considerăm istorică, trebuie să amintim că testul de efort maximal creşte de 8 ori sensibilitatea diagnosticului în raport cu testul Master şi constituie un mijloc esenţial pentru diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice (34). O comparaţie a testului de efort (submaximal sau maximal) cu *pacing*-ul atrial relevă superioritatea celui din urmă atît pentru precizare diagnosticului cît şi pentru aprecierea eficacităţii tratamentului (prin măsurarea pragului anginos) (Bădărău şi colab. — 35 —) dar, evident, *pacing*-ul atrial este o metodă care are toate inconvenientele explorărilor invazive.

În ultimii ani se foloseşte tot mai frecvent sistemul de înregistrare continuă (Holter) sau radiotelemetria. Un studiu comparativ cu testul de efort standard a permis să se concluzioneze (611) că proba de efort standard constituie metoda de elecţie pentru detectarea cardiopatiei ischemice (latentă şi evolutivă). Modificări ST, care certifică în mod sigur o ischemie, s-au înregistrat la 84% din pacienţi prin testul de efort, la 49% prin radiotelemetrie şi la 32% prin metoda Holter. Activitatea ectopică ventriculară este depistată în proporţie de 96% prin înregistrarea sistem Holter, care se dovedeşte cea mai bună metodă pentru surprinderea tulburărilor de ritm.

Ca o curiozitate semnalăm faptul că s-a reuşit prin metoda Holter să se înregistreze toate tulburările de ritm (terminînd cu fibrilaţia ventriculară) care au premers moartea subită la un bătrîn în timpul unui efort de defecaţie. Extrasistolele ventriculare nu au prezentat fenomenul RT (Proust şi colab. — 610 —).

Interpretarea unui traseu electrocardiografic trebuie să ţină cont, în condiţiile în care se practică un test de efort, de sex. În general este cunoscut faptul că femeile adesea nu pot atinge nici măcar alura ventriculară a unui efort submaximal. Particularităţile fiziopatologice ale femeii (estrogenii, anomaliile curbei de disociaţie a oxihemoglobinei, leziunile coronariene distale, contraceptivele hormonale, astenia neurocirculatorie), amintite mai pe larg în alt capitol al acestei lucrări, explică un procentaj fals pozitiv (se compară cu coronarografia care este normală). O probă de efort negativă indică probabilitatea absenţei coronaropatiei, în timp ce doar extrem de puţine leziuni ale trunchilor majore (justiţiabile de un pontaj aorto-coronarian) se întovărăşesc de un test negativ (505).

Cercetările lui Barolsky şi colab. (29) privind (coroborarea testului de efort cu coronarografia în funcţie de sex a arătat că la o expresie coronarografică aproximativ egală între cele 2 sexe valoarea predictivă a testului de efort (subdenivelare ST $\geqslant$ 1 mm, durata ST $\geqslant$ 0,08 sec.) pozitiv

Scanned with OKEN Scanner

a fost semnificativ mai mare pentru bărbați decît pentru femei (77% față de 49%). Valoarea predictivă a testului negativ nu a fost semnificativ diferită (81% la bărbați, 78% la femei). Aceste cercetări concordă cu ale majorității autorilor și cu ale noastre.

Studiile electrocardiografice, care folosesc *testul de efort, pentru depistarea în masă a cardiopatiei ischemice* aduc anumite precizări atunci cînd testul este limitat de efort. Din 2 365 subiecți testați în cadrul programului *Seattle Heart Watch* s-au identificat 47 persoane (2%) cu semne de cardiopatie ischemică (Bruce, De Rouen și colab. — 94 —). S-a remarcat că 4 factori s-au asociat la acești bolnavi cu coronaropatia depistată prin efort: durere toracică în timpul efortului, durata efortului mai mică de 6 minute (folosindu-se protocolul Bruce), imposibilitatea de a atinge 90% din alura ventriculară maximală (calculată în funcție de vîrstă) și subdenivelarea segmentului ST.

Se știe că în cardiopatia ischemică există *anomalii ale funcției ventriculului stîng*. S-a căutat însă să se precizeze dacă aceste anomalii preced apariția durerii anginoase și evidențierea electrocardiografică a ischemiei miocardice. S-a folosit pe lîngă testul electrocardiografic de efort (cu 2 niveluri) și angiocardiografia izotopică pentru determinarea fracției de ejecție, a volumelor ventriculului stîng, a debitului cardiac și a mișcărilor peretelui atît la pacienți cu cardiopatie ischemică, cît și la un lot de normali. Concluzia la care s-a ajuns (770) a fost că în timpul efortului, la pacienții cu coronaropatie ischemică, anomaliile funcționale ale ventriculului stîng apar înaintea durerii anginoase și înaintea apariției semnelor de ischemie miocardică.

Dealtfel se pare că modificările funcționale ale ventriculului stîng (stabilite prin angiocardiografia radionuclidă) au o acuratețe diagnostică mai mare decît modificările segmentului ST în timpul testului de efort la pacienți cu cardiopatie ischemică verificată coronarografic (Newman și colab. — 542 —).

Am amintit deja faptul că nu există o suprapunere perfectă între pozitivitatea testului de efort și constatările coronarografice. Există, în unele cazuri, un procent de teste fals-pozitive. S-a demonstrat că proporția testelor fals-pozitive este mai mare (23%) în conducerile inferioare (D_{II}, D_{III}, avF) decît în restul conducerilor (8%) (Gibbons, Harris și colab. — 285 —).

Depistarea unor teste de efort fals-pozitive la subiecți asimptomatici ridică discuții asupra *valorii predictive a acestor probe pozitive* fără evidență coronarografică de stenoză coronariană semnificativă. Pentru Redwood și colab. (citați de Mc Henry — 495 —) valoarea predictivă a probelor de efort fals-pozitive este redusă. În cercetările efectuate pe polițiștii din statul Indiana (din S.U.A.) timpul care s-a scurs de la constatarea unei modificări patologice ST la efort și apariția unui eveniment coronarian a fost de 4,5 ani. Valoarea predictivă a modificărilor patologice ST depistate în cursul unei probe de efort, la subiecți asimptomatici, a fost mult mai mare în studiul lui Ericssen și colab. făcut la Oslo pe 2 014 subiecți proveniți de la 5 firme și agenții din acel oraș. Această constatare este valabilă în special pentru persoanele mai avansate în vîrstă.

Subdenivelările ST considerate ca fiind patologice la proba de efort sînt bine cunoscute. În general e vorba de o denivelare ST (≥ 1 mm) ori-

Scanned with OKEN Scanner

zontală sau descendentă, cu o durată a ST ⩾0,05 sec. și cu un indice Lepeschkin-Surawicz >0,5. În afară de aceste criterii clasice și unanim acceptate s-a căutat să se introducă în practica medicală și alte criterii. Rijneke, Asocop și Talmon (638) cred că alte 2 criterii (tipul E și tipul F) au valoare diagnostică mare. În tipul E este vorba de o subdenivelare ST de ⩾1 mm și o pantă ST ascendentă, lentă, cu o durată minimă de 0,08 sec. În tipul F morfologia modificării este asemănătoare cu cea din tipul E cu deosebirea că subdenivelarea ST este de ⩾2 mm. De notat că au fost folosite conducerile CM_5 și CC_5. Aceste modificări electrocardiografice s-au corelat cu coronarografia. La 623 pacienți selecționați (565 bărbați și 58 femei) aplicarea criteriilor convenționale s-a soldat cu o sensibilitate de 56% și o specificitate de 94%. Prin folosirea criteriilor E și F sensibilitatea a fost de 74% și specificitatea de 88%. Se pare deci că prin aplicarea acestor criterii se ameliorează în mod semnificativ diagnosticul de cardiopatie ischemică prin testul electrocardiografic de efort.

S-a căutat să se facă din proba de efort un *factor de predictibilitate și de prognostic*, căutîndu-se să se stabilească în ce măsură pozitivitatea acestui test poate oferi informații despre gradul stenozării și numărul arterelor interesate, despre gradul disfuncției miocardice. S-a corelat, în acest sens, datele culese în timpul unui efort submaximal, cu cele coronarografice și cele funcționale (261). O presiune telediastolică a ventriculului sting — LVEDP — (mai mare de 15 mm Hg) și o contractilitate anormală (hipokinezie, akinezie sau diskinezie) au fost mai nete la pacienții cu 3 vase afectate decît la cei cu un singur vas. Testul de efort a fost pozitiv la 52% din bolnavi cu o stenoză coronariană semnificativă pe un singur vas, la 75% cînd 2 vase au fost interesate și la 82% cînd au fost afectate 3 vase. Există, de asemenea, o corelație între gradul subdenivelării ST (induse de efort) și numărul coronarelor obstruate: 92% din pacienții cu un singur vas afectat aveau o subdenivelare ST de 1—2 mm, 44% din cei cu 3 vase interesate aveau o subdenivelare ST >2 mm și numai 27% o subdenivelare de 1 mm. Modificarea electrocardiografică patologică, indusă de efort, s-a corelat și cu funcționalitatea miocardului ventricular sting. LVEDP a depășit 15 mm Hg la 86% din bolnavii cu o subdenivelare ST >2 mm; proporția a fost mult mai mică (33%) cînd subdenivelarea ST a fost de 1 mm.

Intensitatea efortului s-a corelat și cu posibilitatea de a face un anumit grad de efort. Astfel 92% din pacienții cu testul pozitiv și numai un singur vas afectat erau capabili de un efort de 75—100 wați/sec., pe cînd numai 25% din cei cu 3 vase obstruate puteau face un asemenea efort.

S-a remarcat, în sfîrșit, că scăderea tensiunii arteriale odată atinsă valoarea ventriculară maximă atinsă, este direct proporțională cu numărul arterelor obstruate.

Pe aceeași linie, a unei corespondențe între datele probei de efort și constatările coronarografice, se înscriu și studiile care urmăresc nu numai corespondența cu numărul arterelor semnificativ stenozate, dar și cu anumite trunchiuri coronariene alterate. Se știe de pildă că afectarea trunchiului principal al coronarei stîngi implică un prognostic mult mai sever decît afectarea altor trunchiuri principale (coronara dreaptă, circumflexa). La bolnavii cu coronara principală stîngă semnificativ stenozată Stone,

La Folette și Cohn (731) au descris 2 tipuri de răspuns la proba de efort: un răspuns „malign" (denivelare ST de 2 mm, testul pozitiv în treapta 1, terminarea testului în treapta 1 sau 2), care a fost înregistrat la 88% din pacienți și un răspuns „benign" (test negativ, terminarea testului la alura ventriculară maximă calculată, posibilitatea de a face efort în treapta a 4-a) decelat la 8% din bolnavi.

S-a încercat să se demonstreze dacă, la pacienții cu afectarea unui singur vas coronarian, *proba de efort poate să localizeze sau nu vasul stenozat*. În acest sens, pe lîngă coronarografie s-a practicat o probă de efort și o scintigramă coronariană cu taliu[201]. S-a stabilit (Dunn — 212 —) că scintigrama cu taliu[201], efectuată în condiții de efort, poate să localizeze sediul obstrucției coronariene la pacienții cu un singur vas afectat și cu supradenivelarea ST la efort. În condițiile în care se înregistrează o subdenivelare ST vasul afectat nu poate fi precizat. În condițiile în care se înregistrează o supradenivelare ST în V_1 și/sau avL se poate susține că este stenozată descendenta anterioară stîngă.

Pentru Weiner și colab. (812) un test de efort care determină o subdenivelare ST de $\geqslant 2$ mm, subdenivelare care începe la treapta 1, se termină după cel puțin 6 minute și se constată în cel puțin 5 conduceri este înalt predictivă (74%) și senzitivă (49%) pentru detectarea fie a interesării coronarei principale, fie a stenozării semnificative a 3 vase.

Există în literatura medicală mondială o abundență de date privind *implicarea probei de efort la bolnavii cu infarct miocardic*, pentru precizarea parametrilor compatibili cu o anumită supraviețuire. Scopul studiilor întreprinse pe această linie este prin excelență de ordin prognostic. Sîntem interesați să știm severitatea perioadei postinfarct miocardic, posibilitatea apariției unor evenimente cardiace, care uneori pot fi fatale.

Este necesar, înainte de toate, să precizăm că infarctele miocardice acute supuse la efort au fost cazuri necomplicate. În general testul de efort considerat „precoce" s-a practicat la 3 săptămîni de la debutul infarctului miocardic acut. Denolin și colab. (184) au operat o selecție printre bolnavi, care a permis efectuarea probei pe cicloergometru chiar în ziua a 10-a de la debut. În acest sens grupul A de pacienți a fost constituit din subiecți care au fost mobilizați și au început să meargă din ziua a 5-a. Grupul B a fost alcătuit din bolnavi care au început să meargă din ziua a 8-a și cărora nu li s-a executat testul de efort. Proba propusă de autori nu comportă nici un risc. Urmărirea bolnavilor s-a făcut la 2 și 12 luni.

Fuller, Raizner și colab. (265) au supus pacienții cu infarct miocardic acut necomplicat la un test de efort limitat în medie la 13 zile de la debutul afecțiunii. La 4 săptămîni de la debut li s-a executat pacienților o coronarografie, folosindu-se pentru interpretarea ei un sistem de scoruri (normal: 0; stenoză $<50\%=1$; stenoză $50-90\%=2$; stenoze multiple $50-90\%=3$; stenoză $91-99\%=4$; stenoză $100\%=5$). Concluzia la care au ajuns a fost că testul de efort limitat practicat precoce la bolnavi cu infarct miocardic acut oferă o bună predicție a extinderii cardiopatiei ischemice și a apariției unui angor instabil consecutiv. O probă de efort limitat negativă exclude stenozele multivasculare și poate să selecteze subgrupe de pacienți la care explorarea coronarografică ulterioară poate sau nu să fie utilă.

Scanned with OKEN Scanner

O valoare predictivă s-a căutat să se acorde și analizei QRS în testul de efort executat la bolnavi cu infarct miocardic acut necomplicat, la 3 săptămîni de la debut. Pacienții au fost urmăriți cel puțin 3 ani. Parametrii au fost: subdenivelarea segmentului ST, intensitatea efortului (exprimată în METs) și apariția durerii anginoase în timpul efortului pe covor rulant. Un element important urmărit a fost suma undelor R în D_1 și avF plus S în V_2, cu raportul dintre acestea înainte și după testul de efort ($\varepsilon x/\varepsilon 0$). Rezultatele obținute se concretizează prin următoarele criterii de prognostic prost în ordine descrescîndă: a) subdenivelarea ST de $\geqslant 0{,}3$ mV; b) subdenivelare ST 0,2—0,29 mV și $\varepsilon x/\varepsilon 0 > 1$; c) METs < 4 și $\varepsilon x/\varepsilon 0 \geqslant 1{,}08$; d) apariția anginei și $\varepsilon x/\varepsilon 0 \geqslant 1{,}08$; e) $\varepsilon x/\varepsilon 0 \geqslant 1{,}25$. Se poate remarca faptul că analiza QRS crește acuratețea valorii predictive a testului de efort executat precoce după un infarct miocardic acut (172).

S-a căutat, de asemenea, să se vadă dacă există diferențe semnificative între rezultatele probei de efort executată la 3 săptămîni, 7 săptămîni și 11 săptămîni, fiindcă se știe că primele luni după un infarct miocardic acut sînt foarte vulnerabile în ceea ce privește apariția unor evenimente coronariene, uneori grave. Cercetările întreprinse de Haskel și de Bush (319) au stabilit că răspunsurile cardiovasculare la testul de efort limitat de simptome sînt înalt reproductibile în următoarele 3 luni de la debutul afecțiunii.

Executarea probei de efort la 2 și 6 săptămîni de la debutul infarctului miocardic necomplicat a ocazionat următoarele concluzii (Starling și colab. — 718 —): 1) subdenivelarea ST este o constatare reproductibilă la 2 și 6 săptămîni; 2) supradenivelarea ST dispare adesea la 6 săptămîni după infarct; 3) numărul pacienților cu *angor pectoris* este mai mare la 6 săptămîni.

Probele de efort, în serie, practicate la 3 săptămîni de la debutul unui infarct miocardic acut necomplicat au ocazionat lui Sami și colab. (669) să afirme că ischemia indusă de efort a prezis evenimente fatale precoce, în timp ce aritmia ventriculară a prezis evenimente nefatale, dar mai tardive.

Pentru stabilirea valorii prognostice a unei stenoze multivasculare la pacienții supraviețuitori ai unui infarct miocardic s-a executat testul de efort care s-a corelat cu coronarografia (761). S-a remarcat că sensibilitatea testului, pentru situațiile în care există o stenoză multivasculară, este mai mare (72%) cînd se folosesc 14 conduceri electrocardiografice sau (64%) cînd se folosesc conducerile CC_5, CM_5 și V_6. Sensibilitatea probei a fost mai mică în localizarea anterioară a infarctului față de cea inferioară. Valoarea predictivă a testului pozitiv a fost 50—100% și a celui negativ de 24—80%, în funcție de clasa funcțională de angor și de pozitivitatea din timpul efortului. Un test pozitiv a prezis o afectare multivasculară mai frecvent cînd localizarea infarctului a fost inferioară (87%) decît atunci cînd a fost anterioară (73%). Ca informații diagnostice adiționale s-au semnalat: durerea precordială indusă de efort, numărul conducerilor ECG cu modificări patologice, supradenivelarea ST, timpul de efort pe covorul rulant și subdenivelarea maximă a segmentului ST.

Testarea bolnavilor cu infarct miocardic necomplicat la 3 săptămîni după debut (printr-un efort submaximal) și la 8 săptămîni (prin efort

Scanned with OKEN Scanner

maximal) a stabilit (410) că modificările ST și/sau durerea anginoasă ca și inabilitatea de a executa un test de efort maximal la 8 săptămîni, contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut pentru complicații tardive, chiar dacă acest risc a fost considerat scăzut, pe baza datelor clinice.

Factorii de prognostic pe termen lung la 317 bolnavi cu infarct miocardic acut (dintr-un total de 407) apți să suporte un test de efort la 3 săptămîni după debutul afecțiunii s-ar rezuma, în urma cercetărilor făcute de Saunmäki (671), în cele ce urmează: 1) creșterea produsului maxim AV×TA de la repaus la efort; 2) apariția unei aritmii ventriculare maligne; 3) vîrsta de $\geqslant 70$ ani. Pe baza acestor criterii a putut fi identificat un grup de pacienți reprezentînd 56% din lotul studiat cu un risc crescut.

S-a urmărit să se precizeze valoarea probei de efort privind starea rețelei coronariene la bolnavii care au prezentat un infarct miocardic acut. S-au corelat datele testului de efort cu semnele funcționale și cu coronarografia (37). Rezultatele depind de localizarea infarctului. Astfel în infarctele miocardice postero-inferioare:

— există un angor rezidual, ceea ce ar atesta prezența unei atingeri anterioare a rețelei coronariene; se indică practicarea unei coronarografii în intenția unei revascularizări chirurgicale a miocardului;

— nu există un angor rezidual; negativitatea probei de efort ar indica lipsa unei atingeri anterioare a rețelei coronare; se va evita coronarografia mai ales la persoane în vîrstă sau la cele ce sînt susceptibile să prezinte dificultate sau risc la această investigație.

În infarctele miocardice anterioare:

— proba de efort nu permite să se prevadă starea coronarelor și coronarografia trebuie efectuată sistematic, mai ales dacă sîntem partizanii unei intervenții chirurgicale de revascularizarea cu scop preventiv;

— o probă de efort negativă pledează în favoarea unei artere coronare drepte indemne.

Utilizarea conducerilor Franck pentru depistarea modificărilor ST, la 9,6 luni (în medie) după debutul unui infarct miocardic au ocazionat unor autori (Wasserman și colab. — 802 —) să stabilească prevalența acestor modificări în timpul unei probe de efort. S-a codificat ca „răspuns ischemic" situațiile în care s-au remarcat: o subdenivelare ST de $\geqslant 1$ mm cu o durată de 0,08 sec. (în conducerile X sau Y) sau o subdenivelare ST $\geqslant 1$ mm (în Z). S-a denumit un „răspuns lezional" circumstanțele în care s-au consemnat: subdenivelare ST $\geqslant 1$ mm (în X sau Y) sau subdenivelare ST $\geqslant 1$ mm cu o durată de $\geqslant 0{,}08$ sec. (în Z).

Concluziile la care s-a ajuns au fost: 1) majoritatea pacienților după infarct miocardic au modificări ST semnificative induse de testul de efort, fără durere toracică; 2) „reacția lezională" este mai frecventă decît „reacția ischemică", dar nu există o corelație cu mortalitatea la 2,5 ani.

Ca o concluzie generală la testul de efort practicat precoce la bolnavii cu infarct miocardic acut necomplicat putem afirma că această modalitate diagnostică ne permite identificarea bolnavilor cu risc foarte crescut la care se impune aplicarea unui tratament medical și/sau chirurgical și separarea lor de un alt grup de bolnavi la care condițiile de viață, de alimentație și corijarea factorilor de risc sînt unicele remedii care se recomandă.

Scanned with OKEN Scanner

C. UTILIZAREA ŞI UTILITATEA CORONAROGRAFIEI (SAU „DISECŢIA PE VIU" A CORONARELOR)

Examenul coronarografic aparţine azi în mod curent practicii medicale. S-ar putea spune că această explorare, în ciuda caracterului ei invaziv, se practică, în unele unităţi medicale, în mod excesiv, din motive aşa-zise „ştiinţifice" care nu au acoperirea unor rezultate menite să justifice utilizarea ei. Dar pe cînd există ţări în care coronarografia este hiperabundent folosită, în altele ea şi-a făcut drum cu destulă timiditate.

Am numit cîndva (559) coronarografia o „disecţie pe viu" a coronarelor, o metaforă ştiinţifică de la care nu abdicăm şi este bine să reamintim ceea ce Effler afirma încă în 1973: „specialistul poate astăzi să examineze circulaţia coronariană a mai multor sute de cazuri, instalat confortabil într-un fotoliu de cinematecă, în timpul care i-ar trebui să disece cu grijă vasele unei singure inimi" (217).

Teritoriul de aplicabilitate a coronarografiei se extinde mereu. Mecanisme patogenice intuite anterior îşi găsesc, prin ea, o verificare certă. Dacă Prinzmetal presupunea existenţa unui spasm coronarian pentru explicarea accesului anginos al variantei de *angor pectoris*, azi coronarografia surprinde acest spasm şi demonstrează că el poate surveni atît pe coronare modificate aterosclerotic, cît şi pe coronare indemne. Intervenţiile chirurgicale privind revascularizarea chirurgicală a miocardului impun coronarografia ca o modalitate de explorare prealabilă, preoperatorie, absolut necesară. Fără coronarografia, care stabileşte ce artere coronare sînt afectate şi cît de mult sînt afectate, nu se poate imagina *bypass*-ul chirurgical aorto-coronarian.

Evoluţia cardiopatiei ischemice nu poate fi apreciată fără arteriografia coronariană, care — prin aceasta — îşi demonstrează certe virtuţi predictive. Mai mult decît atît, cateterizarea coronarelor a condus la efectuarea unor gesturi terapeutice aparţinînd ultimilor ani. Nitroglicerina poate să fie introdusă astfel intracoronarian, ca şi nifedipina sau fibrinoliticele (acestea ca o încercare de repermeabilizare în infarctul miocardic acut). Angioplastia transluminală intracoronariană percutană a devenit posibilă, pornind tot de la cateterizarea coronarelor în angiografia coronariană.

Iniţial s-a folosit (acum e abandonată) tehnica neselectivă, care constă în injectarea, sub formă de bolus, a unei substanţe radioopace în aorta ascendentă şi este meritul lui Radner (în 1945) de a fi făcut prima încercare de acest fel.

Pentru evidenţierea anatomiei coronariene la copii se foloseşte cel mai frecvent aortografia ascendentă şi numai în anumite cazuri coronarografia selectivă (Formanek şi colab. — 251 —).

Introducerea tehnicii selective este legată de numele lui Mason Sones şi de primăvara anului 1959. El a folosit calea endobrahială retrogradă, care este socotită ca mai dificil de executat, dar grevată de mai puţine accidente. Tot mai frecvent este utilizată în momentul de faţă calea de abord femurală, prin tehnica Seldinger, mai uşoară de efectuat, dar cu o rată de complicaţii mai mare. Progresele înregistrate însă, stabilitatea coronarografilor, experienţa care s-a acumulat, au scăzut mereu proporţia

complicațiilor și este greu să sesizăm azi diferențe între aceste două căi de abordare.

În prezent se recomandă să se utilizeze metoda pe care fiecare o cunoaște mai bine.

În condițiile existenței unor leziuni aterosclerotice iliace și femurale avansate sau la cei la care s-a intervenit chirurgical pe membrele inferioare este necesară calea de abord endobrahială.

Există și o a treia cale de introducere a cateterului în circumstanțele în care cele 2 căi amintite anterior nu sînt practicabile. Este calea de abord a arterei axilare stîngi cu folosirea cateterului de tip Judkins. Ea este ceva mai dificilă, dar a fost folosită cu succes și în spitalul nostru (Spitalul M.I. „Dr. Babeș").

Nu ne vom opri la anumite date pur tehnice privind cateterul, ghidul etc.

Vom face o scurtă prezentare a *indicațiilor* coronarografiei așa cum apar ele din experiența acumulată și expusă în literatura ultimilor ani (Conti — 145 —; O'Meallie —556 —):

I. *Angor pectoris*

Coronarografia poate fi recomandată în: angina stabilă, instabilă, cea secundară infarctului miocardic (precoce sau tardivă), cea care acompaniază o cardiopatie valvulară, una congenitală sau o cardiomiopatie primitivă.

II. *Evaluarea în scopuri chirurgicale:*

A. Evaluarea preoperatorie în vederea unui eventual *bypass* aorto-coronarian la bolnavi cu: angină stabilă, instabilă sau infarct miocardic complicat.

În valvulopatii (în special ale orificiului aortic) pentru unii chirurgi coronarografia este un pas obligatoriu înaintea practicării unei înlocuiri valvulare.

B. Evaluarea postoperatorie. Această investigație urmărește să stabilească permeabilitatea *bypass*-ului și progresiunea bolii. Este încercată la:

1) Bolnavi simptomatici.

2) Bolnavi asimptomatici, în special în scop de cercetare pentru o corectă estimare a rezultatului intervenției chirurgicale pe termen lung și pentru compararea tratamentului chirurgical cu cel medical.

III. *La pacienți asimptomatici.*

La acest grup de subiecți arteriografia coronariană poate fi indicată în următoarele situații:

1) Constatarea unui răspuns pozitiv (ischemic) la testul de efort.

2) Constatarea unor alterații electrocardiografice în repaus, de etiologie nesigură sau suspectă.

Există anumiți pacienți la care precizarea diagnosticului devine o necesitate stringentă, pentru că de starea lor de sănătate depinde viața altora (de exemplu piloții de avioane).

IV. *La bolnavi cu durere precordială atipică:*

1) Durere precordială de etiologie nesigură.

2) Durere toracică atipică acompaniată de anomalii electrocardiografice (în repaus sau după efort).

V. *Evenimente coronariene diverse:*

1) Tahiaritmie ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

2) Oprirea inimii prin fibrilație ventriculară la bolnavi resuscitați cu succes.

3) Infarct miocardic recurent.

4) Infarct miocardic la tineri.

Indicația majoră e dominată, însă, de necesitatea intervenției chirurgicale (*bypass* aorto-coronarian).

„Nevoia de a ști" este privită de Richard Conti „ca o indicație generală", dar noi considerăm că această „nevoie" trebuie judicios cenzurată.

Regurgitarea mitrală acută cu alterarea stării pacientului, ca și anevrismul ventricular pot impune necesitatea unei explorări coronarografice (145).

Alături de coronarografie este necesară realizarea unei ventriculografii și se recomandă să preceadă coronarografia, pentru că introducerea substanței de contrast în coronare poate să afecteze funcția ventriculului stîng (556).

Ventriculografia poate da indicații suplimentare față de coronarografie și electrocardiografie (de exemplu subdenivelarea tranzitorie în D_I, avL și/sau precordiale poate fi datorită unei ischemii prin stenoza descendentei anterioare stîngi și/sau a circumflexei stîngi). În unele cazuri ventriculograma în OAD poate remarca o hipokinezie în zona antero-laterală a inimii (145).

Este util să cunoaștem care sînt, în general, efectele introducerii substanței de contrast în circulația coronariană. Ele s-ar traduce prin:

— Modificări ale undei T, bradicardie, ușoară scădere a tensiunii arteriale. S-a remarcat că injectarea substanței de contrast (Renografin) în coronara dreaptă produce inversarea undei T, pe cînd injectarea în coronara stîngă provoacă ascuțirea undei T în D_{II}.

— Oprirea inimii în asistolă sau fibrilația ventriculară sînt eventualități foarte rare.

Realizarea unei coronarografii corecte implică o serie de condiții care țin în primul rînd de cel ce efectuează coronarografia (el trebuie să fie specialist în cardiologie, în radiologie cardiovasculară, să dispună de experiența și îndemînarea pe care i le conferă un centru în care se execută 200, după alții 500, angiografii coronariene pe an). Reamintim opinia lui Judkins potrivit căreia metoda nu trebuie executată din „Cartea de bucate" de către angiografiști „autodidacți".

O bună vizualizare a coronarelor implică (145): o aparatură modernă în stare de funcționare; un personal paramedical specializat; o substanță de contrast corespunzătoare, administrată judicios (5—7 ml în coronara stîngă, 2—3 ml în coronara dreaptă); utilizarea mai multor poziții (se recomandă și o poziție cranială sau caudală pentru a distinge mai bine trunchiul principal al coronarei stîngi, descendenta anterioară stîngă și coronara dreaptă; O'Meallie — 556 —), a intensificatorului de imagini și a telerecordingului; injectarea substanței de contrast după o inspirație profundă.

Două amănunte sînt deosebit de utile: injectarea de heparină (fie intravenos, fie intraarterial) după prima introducere a cateterului și monitorizarea pacientului (electrocardiografie, tensiunea arterială) în timpul arteriografiei coronariene.

Pregătirea pacientului în vederea acestei explorări implică: folosirea unei premedicații (atropina în caz de bradicardie; nu se recomandă folosirea ei în toate cazurile deoarece provoacă o tahicardie, conducînd la precipitarea unei crize anginoase); anticoagulantele nu trebuie întrerupte (indi-

Scanned with OKEN Scanner

ferent de tehnica folosită în cazul heparinei, dar vor fi oprite cumarinicele în tehnicile percutane); digitala și diureticele nu se întrerup; nitroglicerina este indicată (căci administrarea ei prealabilă poate să prevină imaginile false sau spasmul indus de cateter — mai frecvent pe coronara dreaptă decît pe cea stîngă); propranololul nu se întrerupe (decît dacă există semne de insuficiență cardiacă). Dacă bolnavul recunoaște în antecedente prezența unor accidente alergice se vor folosi antihistaminicele și steroizii (în administrare intravenoasă; în noaptea precedentă, cu 60 și 30 de minute înainte și imediat după injectarea substanței de contrast). Pentru a preveni o anoxie prelungită durata fiecărei injectări a substanței de contrast nu trebuie să depășească 3 secunde.

Este tot mai frecvent folosit sistemul de scor pentru aprecierea gradului de stenozare a arterelor coronare. Redăm, din multiplele sisteme existente în literatura de specialitate, pe cel publicat de Richard Conti:

0=lipsa stenozării
1=stenoză <25%
2=stenoză 25%—50%
3=stenoză 50%—70%
4=stenoză 70%—90%
5=stenoză 90%—99%
6=ocluzie totală cu vase distale adecvat vizualizate prin colaterale;
7=ocluzie totală cu vase distale vizualizate, dar greu de interpretat;
8=ocluzie totală cu vase nevizualizate.

Interpretarea angiografiilor poate fi, uneori, eronată și cauzele care pot conduce la aceasta s-ar exprima prin: efectuarea unui număr insuficient de poziții (importante sînt pozițiile OAD, OAS și lateral stîng) (Nath și colab. — 538 —); injectarea pulsatilă a materialului de contrast, injectarea supraselectivă, existența unui spasm coronarian indus de cateter, prezența unor vase mici congenitale, prezența unor poduri miocardice, originea ectopică a arterelor coronare.

Se știe că arteriografia coronariană nu este lipsită de *riscuri*. Am arătat, suficient de detaliat, într-o lucrare anterioară, care este proporția complicațiilor și riscurilor coronarografiei. Ne propunem să expunem doar cîteva date, care să reflecte stadiul actual al acestor efecte nedorite. Se știe că principalele complicații ale acestei metode de explorare invazivă sînt: moartea, infarctul miocardic, șocul și tromboza vasculară periferică.

Pregătirea psihică a pacientului este esențială. Pentru Wolfson și colab. (824) decesele semnalate pe o serie de 800 coronarografii s-au explicat printr-un stress impus pacienților în condiții instabile, cu o extindere particulară a defectului de perfuzie miocardică.

Reacțiile subiective în momentul explorării sînt puține și ele se concretizează într-o arsură minimă, în timpul anesteziei, și o senzație de căldură (cînd substanța de contrast se administrează în bolus).

Se întîmplă ca prin uzul prelungit de diuretice și hipotensoare la coronarienii hipertensivi să se inducă o hipokaliemie, care trebuie corijată în prealabil.

Moartea, care apare în timpul coronarografiei, poate fi datorată: infarctului miocardic, unor tulburări de ritm sau unei reacții anafilactice.

Vom enumera principalele complicații și atitudinea terapeutică ce se impune în asemenea împrejurări:

Scanned with OKEN Scanner

— Accidentul vascular cerebral. Poate fi trecător și poate să cedeze în cîteva ore după hidratare.

— Crizele vaso-vagale; necesită administrarea de atropină (2—3 mg), ridicarea picioarelor pacinetului și introducerea de volumexpanderi.

— Infarctul miocardic. Necesită tratament medical și supraveghere continuă dar, uneori, se impune revascularizarea chirurgicală a miocardului.

— Fibrilația ventriculară. Impune defibrilare electrică sau (în cel mai rău caz) masaj cardiac extern și respirație „gură la gură".

— Blocul complet sau asistolia. În cazul în care nu răspund la atropină sau Isoproterenol vor beneficia de un *pacemaker*.

— Reacțiile pirogene. Se vor administra antipiretice și antihistaminice.

— Reacțiile alergice (urticarie, șoc) necesită tratament cu antihistaminice, epinefrină.

— Hipotensiunea secundară administrării de nitroglicerină reclamă, ca un prim gest, ridicarea (la 45°) a picioarelor pacientului.

— Tromboza vasculară. Se constată de regulă în artere în care a pătruns cateterul și în special prin folosirea tehnicii lui Sones. Ea necesită embolectomie.

— Lezarea nervului median. Apare extrem de rar, prin folosirea metodei lui Sones.

Un studiu relativ recent asupra complicațiilor arteriografiei coronariene („Collaborative Study of Coronary Artery Surgery — CASS") a fost făcut prin colaborarea a 13 clinici din S.U.A. (176). Este vorba de o cercetare prospectivă efectuată pe o serie consecutivă de 7 553 pacienți supuși coronarografiei. Proporția deceselor a fost de 2,5‰. Din cei 15 decedați la 5 s-a decelat o stenoză ($\geq 50\%$) a trunchiului principal al coronarei stîngi. Bolnavii cu această stenoză au format un subgrup de 657 cazuri, la care, în afara celor 5 decese, s-au mai consemnat și 3 infarcte miocardice. Riscul mortalității prin afectarea coronarei stîngi crește de 6,8 ori. De asemenea s-a remarcat faptul că riscul a fost crescut și prin prezența unei angine instabile, a unei insuficiențe cardiace congestive, a unor extrasistole ventriculare sau a unei hipertensiuni arteriale.

În privința celor 2 tehnici principale de abordare s-a consemnat o mortalitate ceva mai mare (contrar cu alte experiențe) prin metoda endobrahială (Sones) decît prin cea femurală (Judkins); incidența infarctului miocardic acut nu a fost diferită pentru cele 2 procedee.

Ca metodă de diagnostic coronarografiei i se acordă, în cardiopatia ischemică, o valoare deosebită și ea servește, alături de ventriculografie, ca termen de *comparație cu celelalte metode de diagnostic neinvazive*.

Utilizarea, în varianta maximală sau submaximală, a testului electrocardiografic de efort, în comparație cu coronarografia și ventriculografia stîngă a condus la constatarea unui răspuns „fals-negativ" la 21% din bolnavii cu cardiopatie ischemică (Kramer și colab. — 407 —). S-a constatat că rata răspunsurilor fals-negative nu depinde de numărul vaselor coronare afectate. Important este faptul că la bolnavii fără expresie electrocardiografică patologică la efort, dar cu coronarografie semnificativ alterată, ventriculografia a evidențiat o importantă disfuncție a ventriculului stîng.

În condițiile existenței unui grad de stenozare semnificativ și similar, s-a constatat că testul de efort demonstrează o ischemie miocardică într-o

Scanned with OKEN Scanner

proporție mult mai mare atunci cînd este interesată descendenta anterioară stîngă față de alte ramuri coronariene.

În cazurile de cardiopatie ischemică, evidențiată prin arteriografie coronariană, scintigrama cu Thaliu^{201} și injectarea de dipiridamol (0,56 mg/kilocorp timp de 4 minute) în condițiile probei de efort pot să potențeze posibilitatea depistării unei cardiopatii ischemice subclinice (Josephson și colab. — 365 —).

S-a constatat, corelîndu-se aspectul arteriografiei coronariene cu testul de efort pozitiv, că timpul de apariție a modificărilor electrocardiografice e dependent de vîrstă (498). Astfel alterările electrice au apărut la testul de efort în mai puțin de 12 minute la 24% din pacienții în vîrstă de 30—49 ani și la 77% la cei în vîrstă de 50—59 ani. Este drept că la ultimul grup de pacienți s-a consemnat un număr semnificativ mai mare de vase afectate decît de grupul precedent.

Masarea sinusului carotidian are repercusiuni asupra alurii ventriculare și a tensiunii arteriale. Răspunsul la această manevră (cardioinhibitor) s-a dovedit a fi cu atît mai important cu cît coronarografia a semnalat stenoze coronariene mai importante și mai extinse (91), care atestă severitatea bolii.

S-a constatat, prin ventriculografia cantitativă de contrast la 2—6 zile după un infarct miocardic acut transmural, că volumul telediastolic al ventriculului stîng crește progresiv de la subiecții normali la cei cu infarct miocardic clasa a III-a și a IV-a. Există o corelație negativă a valorilor volumului telediastolic cu valorile fracției de ejecție (635).

S-a încercat să se vadă dacă temperatura la introducerea substanței de contrast (Urografin 76) pentru efectuarea unor coronarografii are repercusiuni asupra alurii ventriculare. S-a remarcat (733) că reducerea alurii ventriculare este aceeași (4,1—12,8%) indiferent de temperatura substanței de contrast sau de nivelul introducerii ei (coronara stîngă sau coronara dreaptă). Scăderea frecvenței cardiace a fost totuși direct proporțională cu severitatea, coronarografică, a afecțiunii.

Cardiopatia ischemică, diagnosticată coronarografic, s-a corelat pentru aprecierea disfuncției ventriculare stîngi cu valorile fazei de ejecție și s-a concluzionat că proporția cea mai mare de alterări vizează scurtarea $^1/_3$ inițiale a fazei de ejecție. Astfel, scurtări ale $^1/_3$ inițiale ale fazei de ejecție au fost semnalate la 94% din coronarieni, ale $^1/_2$ inițiale la 65%, iar scurtarea fazei de ejecție holosistolice s-a remarcat numai la 25% din pacienți (706).

Există numeroase cercetări care încearcă să coreleze datele coronarografiei cu rezultatele fracțiunilor lipidice anormale, cînd este vorba să se aprecieze mai corect ponderea unor factori de risc. Holmes și colab. (347) au corelat existența unei stenoze coronariene semnificative (>70%) a 20 de factori de risc, la femeie și la bărbat, și au ajuns la concluzia că estimarea cantitativă a extinderii și severității cardiopatiei ischemice se corelează la bărbat cu colesterolul legat de LDL (C—LDL) și cu vîrsta, iar la femeie cu raportul C—HDL/C—total, greutatea, vîrsta și obiceiul de a fuma. Raportul C—HDL/C—total scade cu vîrsta la femei și crește cu vîrsta la bărbați.

Au existat și există încă discuții asupra *circulației coronariene colalerale*. Discuțiile s-au purtat, și se mai poartă încă de către unii, asupra existenței sau inexistenței unei circulații coronariene, asupra dezvoltării ei în timp,

asupra posibilității de a fi remarcată coronarografic și asupra impactului ei cu funcționalitatea miocardică în cardiopatia ischemică. Ne-am permis să facem o foarte succintă incursiune în domeniul acestei controversate probleme, în lumina unor cercetări aparținînd ultimilor ani.

În acest sens s-a urmărit, în comparație cu un lot de subiecți sănătoși, să se aprecieze scurtarea peretelui anterior al ventriculului stîng în condițiile unei obstrucții totale a descendentei anterioare stîngi (însoțită sau nu de un infarct miocardic) și a unei umpleri distale prin colaterale. S-a demonstrat (45) că circulația colaterală poate să mențină, în cardiopatia ischemică, o scurtare normală a fibrelor musculare ale peretelui anterior al ventriculului stîng și că această scurtare este afectată numai de o infarctare prealabilă a acestei zone.

Efectul dezvoltării circulației colaterale intercoronariene asupra funcției ventriculului stîng este controversat. Bolnavi care prezentaseră un infarct miocardic acut au fost supuși unui program de efort de 7 luni, în comparație cu un grup de bolnavi similari, dar care nu au făcut efort. S-a constatat că nici unul din cele 2 grupuri nu au prezentat modificări privind extinderea colateralizării, a irigației miocardice sau a funcției ventriculului stîng. La grupul de efort s-a semnalat, totuși, o creștere semnificativă a pragului anginos și o scădere importantă a alurii ventriculare, la o anumită încărcare de efort (Nolewajka și colab. — 550 —).

Există încă multe controverse privind o eventuală protecție pe care circulația colaterală, apreciată coronarografic, ar oferi-o miocardului viabil neinfarctat. Pentru Williams și colab. (819) la bolnavii cu infarct miocardic acut ar exista posibilitatea de a separa un grup cu vase colaterale adecvate și unul cu vase colaterale inadecvate. Indicii hemodinamici (exprimați prin: presiunea telediastolică a ventriculului stîng, indexul cardiac, indexul de travaliu pe bătaie, fracția de ejecție și zona de dissinergie) au fost mai buni la primul grup, ceea ce ar susține concluzia că o circulație colaterală adecvată ar oferi o oarecare protecție a funcției de pompă și ar ameliora prognosticul în infarctul miocardic acut.

O evaluare arteriografică a colateralelor a fost făcută la un an de zile de la infarct miocardic (transmural sau subendocardic) și la pacienți cu angină pectorală (269).

În cazul anginei postinfarctale o circulație colaterală de supleere s-a consemnat la 93% din pacienții care au avut un infarct subendocardic, la 78% din cei cu un infarct transmural și la 35% din cei cu infarct transmural dar fără angină pectorală. Autorii conchid că prezența colateralelor, la bolnavii cu antecedente de infarct miocardic transmural sau subendocardic, menține o zonă ischemică periinfarctală cu angină pectorală consecutivă. Testul de efort (pe covor rulant) este înalt predictiv la pacienții cu *angor pectoris* (dar fără infarct miocardic în antecedente) pentru coronaropatie cînd aceasta este localizată coronarografic în peretele anterior al ventriculului stîng, dar nu cînd localizarea este în peretele inferior; prezența colateralelor explică, parțial, acest fenomen.

Insuficiența funcțională a ventriculului stîng, apreciată prin diskinezia regională a peretelui ventricular, la bolnavii cu cardiopatie ischemică severă (documentată coronarografic), dar fără infarct miocardic, nu pare să fie influențată de circulația colaterală, în cercetările efectuate de Langou și colab. (422).

Scanned with OKEN Scanner

S-a căutat să se coreleze circulația colaterală cu gradul de stenozare a arterelor coronare mari, cu extinderea bolii coronariene, cu prezența colateralelor și datele obținute prin ventriculografie și scintigrafie de efort cu $Thaliu^{201}$ (305). În condițiile în care este afectat un singur vas pozitivitatea scintigramei de efort este dependentă de gradul stenozei (72% la o stenoză coronariană de 70—89%, 81% cînd stenoza este ⩾90%). Dacă două vase coronare sînt stenozate scintigrama de efort e pozitivă în 88% din cazuri, iar această proporție crește (97%) cînd stenoza semnificativă interesează 3 vase. Se pare că circulația colaterală nu împiedică apariția unei scintigrame anormale.

La concluzii similare au ajuns și Berger, Watson și colab. (47) care la bolnavi cu boală coronariană (evidențiată coronarografic) au practicat o scintigramă cu $Thaliu^{201}$ și au ajuns la concluzia că vasele coronare colaterale sînt un indiciu al obstrucției coronariene severe și nu oferă o protecție împotriva hipoperfuziei induse de efort.

Evidențierea unei circulații colaterale indubitabile la examenul coronarografic al unui bolnav cu cardiopatie ischemică nu are repercusiuni benefice atestate de modul de comportare la un test maximal de efort (50). Un studiu, făcut în acest scop, a evidențiat: 1) colateralele nu par să diminue manifestările ischemiei induse de efort și nici să amelioreze toleranța la efort maximal sau fixarea oxigenului miocardic; 2) în condițiile în care există o afectare a mai multor vase și o colateralizare parțială, ar exista o limitare mai marcată a toleranței la efort și a fixării oxigenului miocardic decît la un grup similar de pacienți, dar la care nu s-au format colaterale (probabil prin faptul că acești pacienți au un grad mai puțin sever de ischemie). La concluzii similare au ajuns și Cohn și colab. (140) care au încercat să urmărească impactul vaselor colaterale coronariene (evidențiate prin arteriografia coronariană) asupra fluxului sanguin miocardic regional, evaluat prin injectarea intracoronariană de Xe^{133}. Fluxul sanguin miocardic regional în repaus la pacienți cu și fără circulație colaterală a fost similar și a crescut în timpul hiperemiei. Dacă vasele colaterale au fost mai mari creșterea fluxului a fost ceva mai mare. Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește gradul asinergiei regionale, fracția de ejecție sau presiunea telediastolică a ventriculului stîng între pacienții cu vase colaterale de dimensiuni mari sau mai mici.

Iată deci că nu există un suport pentru susținerea ideii terapeutice potrivit căreia prescrierea unui regim de efort la coronarieni ar avea consecințe benefice prin dezvoltarea circulației colaterale coronariene.

Arteriografia coronariană realizează o *corectă inventariere anatomică* în *cardiopatia ischemică*, fie că este vorba de *angor pectoris*, fie că este vorba de un infarct miocardic. Pe baza acestei inventarieri se pot trage concluzii prognostice și se pot face deducții terapeutice.

În experiența proprie comunicată de Fotiade și colab. (252) artera descendentă anterioară stîngă a fost afectată cel mai frecvent (41% din cazuri), urmînd în ordine descrescîndă coronara dreaptă (25%) și circumflexa (18%). La 4 pacienți cu boală coronariană (clinică și ECG) coronarografia a decelat artere indemne. Leziunile semnificative ale coronarelor au fost mult mai frecvente în infarctul miocardic decît în angina pectorală. De semnalat observația potrivit căreia o ocluzie completă a unei artere coronare nu determină în mod necesar un infarct miocardic (din 19 cazuri în care

Scanned with OKEN Scanner

ocluzia a fost completă, 4 nu au avut infarct miocardic). Referitor la circulația colaterală s-a observat că ea este prezentă numai în stenozele avansate (>90%), iar în cazurile cu ocluzie completă și anevrism postinfarct lipsește.

Coronarografiile repetate la același bolnav, la anumite intervale de timp, oferă posibilitatea aprecierii modului de progresiune a procesului de ateroscleroză coronariană. Studiile întreprinse se referă, de regulă, la bolnavi explorați coronarografic în vederea unei revascularizări chirurgicale a miocardului și la care actul chirurgical a fost temporizat. Pacienții au fost reevaluați, prin angiopatie coronariană după un anumit interval de timp și în felul acesta s-au putut înregistra modificări produse între timp.

S-a putut constata astfel că segmentele neafectate prezintă rareori (1,3%) o dezvoltare de leziuni semnificative. Progresiunea procesului aterosclerotic în segmentele afectate este legată în primul rînd de timp. Ea s-a semnalat la 40% din pacienți cînd explorarea coronarografică s-a repetat la un an și la 92% cînd a doua coronarografie s-a efectuat la 5 ani (400). Progresiunea a fost mai evidentă la pacienții cu un vas afectat față de cei cu mai multe vase bolnave. Extinderea procesului de ateroscleroză a condus la multiplicarea numărului de anastomoze aorto-coronariene.

Interesantă este observația făcută de Bezerra de Carvalho și colab. (57) potrivit căreia progresiunea obstrucțiilor arteriale, la un interval mediu de 32 de luni, s-a semnalat la 76% din pacienți, iar aspectul staționar la 24%; extinderea leziunilor s-a evidențiat la toți pacienții cu normocontractilitate și numai la 44% din cei cu o hipocontractilitate difuză.

Toate studiile de acest gen accentuează asupra unui factor esențial al extinderii: timpul (progresiunea afectării coronarelor este direct proporțională cu timpul).

Interesantă ni se pare constatarea unor regresiuni în ceea ce privește afectarea arterelor coronare. Bruschke și colab. (96) au semnalat-o la 4,7% din bolnavi, dar se remarcă faptul că această regresiune s-a asociat, în unele cazuri, cu progresiunea pe alte teritorii vasculare. Zonele în care se semnalează mai frecvent extinderea ar fi: porțiunea proximală a coronarei drepte, descendenta anterioară stîngă distal de prima septală și prima diagonală și ramura marginală obtuză a arterei circumflexe. Survenirea unui infarct miocardic în intervalul dintre cele 2 explorări a favorizat mai mult progresiunea decît la bolnavii cu aspect coronarografic similar, dar fără acest eveniment coronarian.

Se vorbește de o angiografie coronariană „cantitativă", pe baza căreia se pot emite evaluări prognostice. Bolnavi coronarieni, cu angină instabilă și cu interesarea unui singur vas, în condițiile absenței colateralelor, se deosebesc de bolnavi similari, dar cu infarct miocardic subendocardic, numai prin gradul stenozării (72% față de 78%). Se conchide că există dimensiuni ale leziunilor caracteristice pentru stenoza „critică" izolată la pacienți cu angor de repaus și că mici creșteri în severitatea leziunilor pot conduce la infarct miocardic subendocardic.

Particularitățile gradului de stenoză sînt legate și de sediul localizării aterosclerozei pe arterele coronare la bolnavii cu cardiopatie ischemică. La pacienții cu un grad de stenoză identic (78%) Rafflenbeul și colab. (615) au remarcat prezența coronarografică a circulației colaterale la 53% din cazurile cînd era stenozată artera coronară dreaptă și la 29% cînd stenoza

Scanned with OKEN Scanner

interesa descendenta anterioară stîngă. Cînd stenozele au fost mai mici de 63% pe vasele amintite anterior anomaliile de mișcare regionale ale peretelui au fost mai frecvent asociate cu stenozele coronarei drepte decît cu cele ale descendentei anterioare stîngi. Se poate desprinde de aci concluzia că diminuarea lumenului arterial ar putea fi mai critică pentru coronara dreaptă decît pentru descendenta anterioară stîngă.

Într-o lucrare mai veche am expus tipurile de circulație coronariană și nu intenționăm să revenim asupra lor. Predominanța tipului circulator drept față de cel stîng s-ar distinge (pe baza observațiilor făcute de Boucek și colab. — 75 —) printr-o incidență semnificativ mai mare a tulburărilor de conducere ventriculare și o incidență și o severitate mai mare a cardiopatiei ischemice.

În ultima vreme sînt tot mai numeroase lucrările privind efectuarea unei coronarografii la scurt timp după survenirea unui infarct miocardic acut. Majoritatea autorilor remarcă inocuitatea arteriografiei coronariene în asemenea circumstanțe. Blanke și colab. (63) au realizat coronarografia la 54 bolnavi cu infarct miocardic acut la 6,2±5,8 ore după debutul simptomelor și au evidențiat o ocluzie completă în 41 de cazuri și o stenoză >90% la 13 pacienți. La un număr de 18 subiecți s-a practicat o coronarografie de control la 3—12 săptămîni mai tîrziu. Cinci din 13 vase ocluzionate în mod acut au arătat o umplere anterogradă completă și o stenoză de 80—95% la locul ocluziei anterioare. Lungimea segmentului akinetic a scăzut și, la un număr mai mic de subiecți, fracția de ejecție a crescut. Se conchide că o reorganizare spontană a unor artere obstruate e posibilă și o ameliorare a funcționalității ventriculului stîng în faza postinfarct miocardic acut poate fi demonstrată.

Interesul practicării precoce a unei coronarografii în infarctul miocardic acut constă în faptul că ne poate furniza date asupra prognosticului pe termen lung și asupra unei terapii selecționate. Amsterdam și colab. (10) au efectuat coronarografii la 78 de pacienți, la interval de 2—12 săptămîni după un infarct miocardic acut, și au grupat bolnavii după localizare (infarct anterior, inferior și subendocardic). Concluziile degajate din acest studiu ar fi: funcția ventriculului stîng este marcat deprimată în infarctul miocardic acut anterior (în funcție de extinderea infarctului) în contrast cu infarctul inferior și cel subendocardic.

Efectuată pe 105 pacienți, la interval de 3 săptămîni pînă la 1,3 luni de la debutul infarctului acut, coronarografia a ocazionat unor autori (Bernadet și colab. — 52 —) să evalueze gradul de interesare a trunchiurilor coronariene principale în cele mai importante localizări (anterioară, posterioară, laterală). De semnalat este faptul că explorarea nu a fost însoțită de nici un incident, iar ocluzia incompletă — prezentă în 52% din cazuri — este mult mai frecventă (62%) în infarctul posterior decît în cel anterior (37%). Este posibil ca producerea infarctului în cazul ocluziei incomplete să se explice printr-un spasm supraadăugat.

Coronarografia, combinată cu explorările hemodinamice, a fost utilizată precoce în infarctul miocardic acut la 131 pacienți (648). La bolnavii care au decedat în timpul perioadei de urmărire (în medie 22±1 luni) s-au constatat cîteva particularități coronarografice și hemodinamice încă de la început, care conferă explorărilor o valoare predictivă. Astfel la aceste cazuri: stenoza coronariană a fost mai severă (⩾70%), pe mai multe vase (2,6±1);

Scanned with OKEN Scanner

fracția de ejecție a ventriculului stîng a fost mai scăzută și a existat un procent mai mare de contracții segmentare anormale.

Coronarografia își poate demonstra valoarea ei prognostică și prin precizarea, cu suficientă acuratețe, a sediului unei stenoze semnificative. În această ordine de idei s-a remarcat frecvența mai mare a unui infarct miocardic fatal la bolnavii la care angiografia coronariană a evidențiat o stenoză proximală pe descendenta anterioară stîngă (681).

Există acreditată părerea că prognosticul infarctului miocardic subendocardic este mai benign decît al celui transmural și datele explorării enzimologice, care remarcă valori mai mari ale CPK în infarctul transmural deduc o dimensiune mai mare a acestuia decît a celui subendocardic. Pentru Madras și Ringo (citați de Schulze și colab. — 678 —), aritmiile, șocul cardiogen și mortalitatea ar fi mai scăzute în infarctul netransmural. Explorarea coronarografică și hemodinamică nu a semnalat însă modificări anatomice și funcționale între cele două grupuri de infarct miocardic (678).

Aprecierea prin arteriografia coronariană a zonei de distribuție coronariană și a circulației colaterale în infarctul miocardic cu localizare inferioară a permis să se sugereze (362) că infarctul inferior al ventriculului stîng este proporțional cu circulația coronariană. Zona de distribuție coronariană poate avea o influență mai mare decît circulația colaterală asupra dimensiunii infarctului miocardic.

Există situații în care tabloul clinic și cel electrocardiografic (în repaus și/sau efort) sînt tipice pentru un angor, dar explorarea angiografică a coronarelor pune în evidență coronare de aspect normal, complet permeabile sau, uneori, cu o stenoză nesemnificativă (sub 50%). Mai mult chiar există circumstanțe în care trepiedul diagnostic (clinic, electrocardiografic și enzimologic) atestă existența unui infarct miocardic, dar examenul anatomopatologic (în cazurile care ajung la deces) sau coronarografic nu decelează nimic patologic pe coronare.

Vorbim de *cardiopatia ischemică cu coronare permeabile*, în aceste împrejurări, sau de „sindromul x" cum l-a numit Opherk și colab. (557).

Literatura medicală de specialitate s-a îmbogățit în ultimii ani cu date noi, dar cauza exactă a sindromului x continuă să fie, așa cum se exprimă Gorlin, „o enigmă".

O contribuție importantă la cunoașterea acestei entități au adus-o și lucrările clinicienilor români (Apetrei și Cunescu —12, 13 —; Kleinerman și colab. — 389 —).

De la început trebuie să precizăm că această entitate nu poate fi admisă, dacă nu este bazată pe o riguroasă evidență clinică, electrocardiografică și enzimologică (în cazul infarctului) și dacă nu se elimină situații și boli care pot induce în eroare.

Potrivit opiniei lui Friesinger și Smith (262) admiterea cardiopatiei ischemice cu coronare permeabile implică:

1. Atestarea convingerii că datele clinice nu au fost prost interpretate și că deci, de fapt, ne-am găsit în fața unei boli coronariene.

2. O perfectă realizare, din punct de vedere tehnic, a examenului coronarografic și o perfectă interpretare. Astăzi cînd coronarografia este o metodă de investigație curentă, cînd ea se practică în mai multe incidențe, cînd este interpretată de mai mulți specialiști și cînd repetarea ei conduce la rezul-

Scanned with OKEN Scanner

fracția de ejecție a ventriculului stîng a fost mai scăzută și a existat un procent mai mare de contracții segmentare anormale.

Coronarografia își poate demonstra valoarea ei prognostică și prin precizarea, cu suficientă acuratețe, a sediului unei stenoze semnificative. În această ordine de idei s-a remarcat frecvența mai mare a unui infarct miocardic fatal la bolnavii la care angiografia coronariană a evidențiat o stenoză proximală pe descendenta anterioară stîngă (681).

Există acreditată părerea că prognosticul infarctului miocardic subendocardic este mai benign decît al celui transmural și datele explorării enzimologice, care remarcă valori mai mari ale CPK în infarctul transmural deduc o dimensiune mai mare a acestuia decît a celui subendocardic. Pentru Madras și Ringo (citați de Schulze și colab. — 678 —), aritmiile, șocul cardiogen și mortalitatea ar fi mai scăzute în infarctul netransmural. Explorarea coronarografică și hemodinamică nu a semnalat însă modificări anatomice și funcționale între cele două grupuri de infarct miocardic (678).

Aprecierea prin arteriografia coronariană a zonei de distribuție coronariană și a circulației colaterale în infarctul miocardic cu localizare inferioară a permis să se sugereze (362) că infarctul inferior al ventriculului stîng este proporțional cu circulația coronariană. Zona de distribuție coronariană poate avea o influență mai mare decît circulația colaterală asupra dimensiunii infarctului miocardic.

Există situații în care tabloul clinic și cel electrocardiografic (în repaus și/sau efort) sînt tipice pentru un angor, dar explorarea angiografică a coronarelor pune în evidență coronare de aspect normal, complet permeabile sau, uneori, cu o stenoză nesemnificativă (sub 50%). Mai mult chiar există circumstanțe în care trepiedul diagnostic (clinic, electrocardiografic și enzimologic) atestă existența unui infarct miocardic, dar examenul anatomopatologic (în cazurile care ajung la deces) sau coronarografic nu decelează nimic patologic pe coronare.

Vorbim de *cardiopatia ischemică cu coronare permeabile*, în aceste împrejurări, sau de „sindromul x" cum l-a numit Opherk și colab. (557).

Literatura medicală de specialitate s-a îmbogățit în ultimii ani cu date noi, dar cauza exactă a sindromului x continuă să fie, așa cum se exprimă Gorlin, „o enigmă".

O contribuție importantă la cunoașterea acestei entități au adus-o și lucrările clinicienilor români (Apetrei și Cunescu —12, 13 —; Kleinerman și colab. — 389 —).

De la început trebuie să precizăm că această entitate nu poate fi admisă, dacă nu este bazată pe o riguroasă evidență clinică, electrocardiografică și enzimologică (în cazul infarctului) și dacă nu se elimină situații și boli care pot induce în eroare.

Potrivit opiniei lui Friesinger și Smith (262) admiterea cardiopatiei ischemice cu coronare permeabile implică:

1. Atestarea convingerii că datele clinice nu au fost prost interpretate și că deci, de fapt, ne-am găsit în fața unei boli coronariene.

2. O perfectă realizare, din punct de vedere tehnic, a examenului coronarografic și o perfectă interpretare. Astăzi cînd coronarografia este o metodă de investigație curentă, cînd ea se practică în mai multe incidențe, cînd este interpretată de mai mulți specialiști și cînd repetarea ei conduce la rezul-

Scanned with OKEN Scanner

tate similare este greu să admitem că permeabilitatea coronarelor constituie un defect de tehnică sau de interpretare.

3. Respingerea ideii potrivit căreia coronarografia nu poate demonstra leziuni prezente și responsabile pentru existența unei cardiopatii ischemice.

4. Eliminarea altor afecțiuni (de exemplu cardiomiopatia primitivă) care ar putea mima o cardiopatie ischemică.

Este de notat faptul că încă din 1910 Osler (citat de Apetrei și Cunescu — 12 —) a comunicat cazul unui tînăr cu angină pectorală de efort, care a decedat, iar examenul anatomopatologic a decelat coronare perfect normale.

Proporția anginei pectorale cu coronare normale gravitează în jurul cifrei de 10% (Ockene și colab. — 553 —).

O statistică impresionantă, bazată pe urmărirea a 200 de bolnavi cu angină pectorală cu coronare permeabile a publicat Kemp și colab. (citați de Kleinerman și colab. — 389 —). O analiză amănunțită a acestor bolnavi a condus la suspiciunea unei cardiomiopatii hipertrofice (în 6 cazuri) și a unui prolaps mitral valvular idiopatic (într-un caz).

La o parte din acești bolnavi durerea era generată de un efort fizic, iar la alta ea avea un caracter imprevizibil, apărînd adesea în repaus, fără un element de precipitare decelabil. De remarcat este, de asemenea, faptul că repartiția pe sexe era aproape egală, ceea ce vine în contradicție cu preponderența sexului masculin din angina clasică, cu expresie coronarografică bine precizată.

Dintre factorii de risc hipertensiunea arterială și obiceiul de a fuma au survenit în aceeași proporție cu cea constatată în angorul clasic.

Friedman, Agmon și colab. (260) au izolat un număr de 74 pacienți răspunzînd criteriilor clinice și electrocardiografice de *angor pectoris* și la care coronarele au fost perfect normale în 86,4% din cazuri sau cu o stenoză < 50% la restul pacienților. Ei au urmărit aceste cazuri timp de 5 ani. Proporția femeilor a fost de 40,5% și a bărbaților de 59,5%, media de vîrstă fiind de 47 de ani. În majoritatea cazurilor a existat un angor de efort, restul bolnavilor prezentînd — în proporții egale — un angor de tip instabil sau o durere precordială atipică. Examenul electrocardiografic a fost pozitiv fie în repaus (35%), fie la un test de efort.

Explorările hemodinamice au relevat o deficiență a contractibilității ventriculului stîng (la 32,4%) și o creștere a tensiunii telediastolice a ventriculului stîng la 54% din cazuri.

Tratamentul constînd din beta-blocante și nitrați cu acțiune lentă (isosorbid dinitrat) a consemnat, în timpul urmăririi pe 5 ani, o ameliorare progresivă în 60% din cazuri. Intensificarea durerii toracice s-a remarcat numai la 12%. S-a consemnat 3 infarcte miocardice, dar nefatale. Decesele observate, în număr de 3, s-au datorat unor cauze necardiace (afecțiuni maligne).

Pe statistica lui Kemp se înregistrează aceeași evoluție benignă, mortalitatea fiind similară cu cea a indivizilor necoronarieni aparținînd aceleiași grupe de vîrstă.

Statistica lui Ockene și colab. (553) cuprinde 56 de pacienți (26 bărbați, 30 femei, cu media de vîrstă 47 ani) urmăriți timp de $15,2 \pm 9,9$ luni. Tratamentul a constat tot din propranolol și nitrați, la sfîrșitul perioadei de urmărire 27% necesitînd încă beta-blocantul, iar 39% nitrații cu acțiune

lentă. Evoluția a fost în general benignă, o menținere neschimbată sau o intensificare a durerii precordiale semnalîndu-se la 18%.

Opherk și colab. (557) au determinat la un grup de bolnavi cu „sindromul x" rezerva coronariană măsurînd fluxul total sanguin miocardic atît în repaus cît și în timpul unei vasodilatații maximale farmacologice obținută cu dipiridamol (0,5 mg/kilocorp administrat i.v.). Rezerva coronariană a fost redusă cu mai mult de 50%. Funcția ventriculului stîng (apreciată prin fracția de ejecție și scurtarea circumferențială a fibrelor musculare) a fost normală în repaus, dar scăzută în timpul unui efort izometric *(handgrip)*. Autorii au practicat, de asemenea, o biopsie a ventriculului stîng prin cateter la toți pacienții studiați și nu au reușit să evidențieze o boală a vaselor mici, dau au semnalat alterări distincte ale celulelor miocardice și în special ale mitocondriilor.

În timpul *pacing*-ului atrial studiile metabolice au arătat o fixare scăzută a lactatului.

Altieri și colab. (9) au remarcat și ei, la un procent mai mic de bolnavi cu angor și coronare permeabile o fracție de ejecție mai mică și o hipokinezie la ventriculografie.

În privința evoluției anginei pectorale cu coronare permeabile, deși studii numeroase au remarcat benignitatea ei, există lucrări care fac unele precizări. Potrivit acestora dacă se constată totuși o stenoză nesemnificativă (sub 50%) capacitatea evolutivă este în funcție de gradul acestei stenozări nepatologice. Dispunem, în acest sens, de un studiu longitudinal pe 500 de subiecți, extins pe o perioadă de urmărire de 61—96 luni (Proudfit, Bruschke și Mason — 609 —); din 443 cazuri cu o stenoză <30%, pe un singur vas coronarian, s-au remarcat 8 cazuri de infarct miocardic și 17 decese (din care 5 probabil prin boală coronariană); la restul de 57 de cazuri cu stenoză de 30—50% s-au semnalat 4 cazuri de infarct miocardic și 9 decese (6 probabil de origine cardiacă).

Statistica lui Richardson și colab. (634) cuprinde 16 de bolnavi cu *angor pectoris* și coronare permeabile. La toți pacienții s-a executat un *pacing atrial* și s-a determinat lactatul în sinusul coronar. La 74% din pacienți s-a demonstrat un metabolism lactat anormal în timpul *pacing*-ului. Biopsia endomiocardică executată la 29 de subiecți a demonstrat aspectul normal al coronarelor mici (fapt consemnat și de Shirey, Hawk și Mason — 701 —). În plus însă examenul histopatologic a relevat o hipertrofie miocardică cu înlocuire fibroasă la 13 din 15 pacienți cu metabolism lactat anormal la *pacing*, în contrast cu aspectul normal semnalat la 13 din 14 pacienți cu metabolismul lactat normal.

Răspunsul la terapia medicamentoasă a fost diferit în funcție de aspectul metabolic. Bolnavii cu lactat anormal au răspuns simptomatic la nitroglicerina sublinguală într-o proporție de 74% și la propranolol de 83%, iar cei cu metabolismul lactat normal au răspuns la nitroglicerină într-o proporție de 18% și la propranolol în 4,5% din cazuri.

Apetrei, Cunescu și colab. (13) au comunicat 4 cazuri de *angor pectoris* tipice din punct de vedere clinic și electrocardiografic, la care coronarografia era normală. Parametrii hemodinamici au fost normali (un singur caz avea fracția de ejecție scăzută). Nu s-au semnalat probe de dislipidemie patologice. Mecanismul patologic s-a considerat a fi hiperserotoninemie

(într-un caz) și o hipertrofie miocardică de cauză incertă — hipertensiune arterială?, cardiomiopatie hipertrofică? — (în alt caz).

Căutînd să sistematizăm particularitățile anginei pectorale cu coronare normale putem conchide (Kleinerman — 389 —): existența unei repartiții aproape egale între sexe; apariția la o vîrstă mai tînără, fără factori de precipitare; evoluție clinică favorabilă; prezența ischemiei miocardice, atestată de examenul electrocardiografic și de alterarea lactatului la testul de efort.

Problema infarctelor miocardice cu coronare normale este mai veche. Studiile anatomopatologice făcute pe bolnavii decedați în primele zile de la debutul afecțiunii au remarcat prezența coronarelor indemne (Viciu, Hagi-Parachiv-Dosios — 781 —; Eliot și Baroldi — 220 —; Mc Granahan și colab. — 494 —; Eslami, Bailey și colab. — 230 —).

Relativ recent s-au practicat și coronarografii în infarctul miocardic acut, în intenția de repermeabilizare a coronarelor prin agenți fibrinolitici și s-a constatat la unii bolnavi permeabilitatea arterelor coronare. Dispunem, în această ordine de idei, de studiul lui Rosenblatt și Selzer (651) care au comparat infarctul miocardic acut cu coronare indemne cu infarctul miocardic clasic și au consemnat cîteva caracteristici proprii primului:

— vîrsta mai tînără la care survine;

— prezența cel puțin a unui factor de risc la toți pacienții cu infarct clasic și numai în proporție de 40% la infarctul cu coronare normale;

— angina de efort a precedat infarctul miocardic clasic și nu a fost prezentă la nici unul din pacienții cu coronarele permeabile;

— inexistența prodroamelor la infarctul cu arteriografia coronariană normală;

— crizele anginoase au survenit mai rar după infarctul cu coronare permeabile decît după cel clasic.

Factorii implicați în mecanismele etiopatogenice ale cardiopatiei ischemice cu coronare normale sînt diverși. Ei incită la o discuție pasionantă dar, din nefericire, un nor de incertitudine plutește asupra lor.

Vom căuta să ne limităm la o (mai mult) enumerare a lor folosindu-ne cu prioritate de ipotezele prezentate de Haywood (322) și de Apetrei și Cunescu (12):

1) *Spasmul coronarian.* A fost demonstrat în varianta de angină pectorală (angor Prinzmetal) atît în mod spontan cît și prin provocarea farmacologică (testul cu maleat de ergonovină). Este știut azi că spasmul poate surveni și pe artere total indemne (reamintim că s-a separat o „variantă a variantei de *angor pectoris* — Cheng —, cu coronare permeabile). O expunere amănunțită a spasmului coronarian o facem la capitolul respectiv.

2) *Tromboza plachetară.* Ar rezulta printr-o clampare prelungită și fiziologică, ce apare în vasele sanguine relativ mici. Există însă și o dilatare reflexă, care ar favoriza resorbția trombusului. Reamintim aci cazul publicat de Nourani (551) al unei femei în vîrstă de 48 ani cu un infarct miocardic infero-apical, evidențiat și coronarografic; la 28 de luni de la debutul afecțiunii coronarografia era perfect normală.

3) *Deficitul de utilizare a oxigenului.* Ar fi vorba în aceste cazuri de un deficit la nivelul țesutului, intervenind factori care împiedică eliberarea oxigenului.

Scanned with OKEN Scanner

Această anomalie ar fi indusă de fumat și ar fi reversibilă odată cu oprirea acestuia (Eliot și Bratt, citați de Apetrei și Cunescu — 12 —).

4) *Șunturile arterio-venoase* au fost invocate, dar nu au fost convingător demonstrate ca avînd legătură cu infarctul miocardic.

Anomaliile de origine ale coronarelor survin la copii și nu permit supraviețuirea fără intervenție chirurgicală.

5) *Modificările microcirculației miocardice* au fost frecvent invocate ca producînd „sindromul x", dar puncțiile-biopsie practicate (și deja amintite de noi) nu reține această ipoteză.

În plus, microangiopatia este comună unei afecțiuni ca diabetul, dar cardiopatia ischemică cu coronare permeabile nu este frecventă în diabetul zaharat.

6) S-a invocat și *miocardita*, de obicei difuză și prezentă în unele boli virotice (rujeolă, gripă etc.). Lupusul eritematos diseminat poate fi asociat cu o vasculită, după cum distrofia musculară poate influența miocardul, dar ambele afecțiuni nu pot fi semnalate ca producînd infarct miocardic.

7) *Prolapsul valvular mitral* idiopatic a fost consemnat ca asociindu-se cu foarte puține cazuri de cardiopatie ischemică cu coronare permeabile.

8) *Anomaliile enzimatice*, cu un deficit al lacticodehidrogenazei (LDH) și în special a izoenzimelor 1 și 2, au fost invocate în cîteva cazuri familiale de cardiopatie ischemică cu coronare normale, Ele ar putea teoretic să explice tulburările metabolice interesînd lactatul, dar aceste cazuri sînt prea puține, pentru a degaja din ele o concluzie validă.

Pentru a încheia această palpitantă problemă a „sindromului x" ni se pare util să nu uităm circumstanțele în care o anoxie miocardică poate să survină la un subiect cu coronare permeabile (Haywood — 322 —):

1) O marcată scădere a tensiunii arteriale (hipotensiune posturală, reacții la droguri, șocul necardiogen etc.).

2) Diminuarea fluxului sanguin și a oxigenului în urma unor pierderi importante de sînge.

3) O insuficiență circulatorie relativă prin existența unor artere mici într-o inimă hipertrofiată, dilatată și sub stres.

4) Embolia arterei coronare în condițiile unei valvulopatii sau a unei căi paradoxale printr-un deficit de închidere anatomic.

În ultimă instanță este util să amintim că acest „misterios" sindrom este consecința unor stenoze funcționale intermitente provocată de factori diverși, în circumstanțe diverse.

D. APORTUL DIAGNOSTIC AL UNOR METODE NEINVAZIVE

1. SCINTIGRAFIA CORONARIANĂ

Posibilitatea de a depista, printr-o metodă neinvazivă, zonele de hipoperfuzie coronariană (secundare unor stenoze coronariene) sau zonele de necroză (sau fibroză) secundare unui infarct miocardic (acut sau cronic) a generat, inițial, un entuziasm excesiv. Așa cum se întîmplă de regulă ori de cîte ori se introduce o metodă nouă de diagnostic sau de tratament; perioadei de entuziasm i-a urmat una de scepticism (excesiv și el), pentru ca la ora actuală să străbatem o etapă de evaluare rațională.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi plină de promisiuni (la un moment dat se avansase ideea că ar putea înlocui — cel puţin în scop diagnostic — o exploarare invazivă cum este coronarografia), explorarea scintigrafică coronariană a pătruns în chip inegal în arsenalul diagnostic al diferitelor ţări şi lucrul acesta se justifică printr-un cost destul de ridicat al aparaturii (elementul esenţial fiind constituit de camera de scintilaţie Anger) şi al izotopilor. După experimentarea diverşilor izotopi radioactivi (I^{131}, K^{43}, Rh^{81}, Tc^{99m}, Cs^{131}, Ga^{67} etc.) majoritatea exploraţioniştilor s-au oprit la Thaliu ^{201}, care ar avea avantajele unui preţ de cost mai redus, a unui timp de înjumătăţire ceva mai lung şi a unei vizualizări mai bune.

Există o experienţă din ce în ce mai mare pe plan mondial, care permite o mai bună codificare a utilizării şi utilităţii acestui procedeu diagnostic, confirmîndu-se odată în plus afirmaţia lui Wagner Jr. (798) potrivit căreia tehnicile de explorare cu izotopi radioactivi în cardiologie nu sînt nici aşa de bune, cum susţin optimiştii, dar nici aşa de rele cum le consideră pesimiştii.

Credem util să reamintim (potrivit opiniei lui Wagner — 798 —) condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească trasorii radioactivi:

1) Să emită radiaţii gama, a căror localizare să fie determinată cu ajutorul unor detectori externi de iradiaţii;

2) să fie încorporaţi în substanţe celulare sau chimice în cantităţi neglijabile, avînd însă suficientă putere pentru a face posibilă măsurarea precisă a lor;

3) să ofere condiţii bune de securitate prin folosirea lor la om, printr-o rată rapidă de dezintegrare;

4) să nu perturbe procesul fiziologic care se studiază.

Utilizarea scintigrafiei coronariene serveşte mai multor scopuri; diagnosticul anginei pectorale şi al infarctului miocardic acut; aprecierea procesului de extindere a aterosclerozei coronariene şi încercarea de evaluare a dimensiunii infarctului miocardic, împrumutînd prin aceasta certe valenţe prognostice; detectarea trombuşilor coronarieni; aprecierea funcţionalităţii miocardului (prin diverşi indici hemodinamici a căror calculare o facilitează); monitorizarea bolnavilor cu infarct miocardic; aprecierea obiectivă a drogurilor introduse intracoronarian (în tentativa de repermeabilizare, de exemplu prin fibrinolitice); evaluarea rezultatelor obţinute prin diversele tehnici de revascularizare a miocardului (prin angioplastie intracoronariană transluminală percutană sau prin *bypass* chirurgical).

Vom căuta să selecţionăm, din mulţimea datelor pe care ni le oferă o literatură medicală de specialitate excesivă (depăşind posibilităţile noastre de receptare) o serie de date care sînt utile pentru cei ce dispun, sau vor dispune, de posibilitatea acestei metode diagnostice sau pentru cei ce beneficiază de rezultatul acestei interesante explorări.

Astăzi se concepe că o explorare scintigrafică a circulaţiei coronariene pentru obiectivizarea unei angine pectorale se face prin cuplarea ei cu o probă de efort, care pune mult mai bine în evidenţă zonele miocardice hipoperfuzate. În cazul probei de efort se urmăreşte atingerea unei trepte submaximale (85% din alura ventriculară calculată: 220 − vîrsta), apariţia unei dureri precordiale, modificări ale fracţiei de ejecţie, dezvoltarea unei anomalii a mişcării peretelui ventricular.

Scanned with OKEN Scanner

Urmărindu-se să se stabilească sensibilitatea și specificitatea angiografiei cu izotopi radioactivi la bolnavii cu durere precordială suspecți de cardiopatie ischemică, Mc Ewan și colab. (493) au ajuns la următoarele concluzii: subiecții cu coronare normale (la arteriografia coronariană) aveau, într-o proporție de 32%, un răspuns normal la scintigrafia de efort, dar nici unul nu prezenta anomalii ale mișcării peretelui ventricular; imposibilitatea fracției de ejecție de a crește cu efortul este un indicator sensibil, dar nespecific, al cardiopatiei ischemice, în timp ce anomaliile de mișcare ale peretelui ventricular sînt specifice, dar nu sensibile.

Valoarea unui test de explorare se poate valida prin coeficientul de reproductibilitate. În acest sens testul de efort cu Thaliu^{201}, practicat de două ori, a demonstrat o reproductibilitate de 91%, cînd s-a realizat în varianta maximală, și de 53% cînd efortul a fost ușor. Corelarea defectelor de perfuzie cu o stenoză coronariană semnificativă (coronarografic) a fost foarte bună, cînd stenozarea a interesat ramura descendentă anterioară stîngă și artera coronară dreaptă și mai puțin bună, cînd procesul aterosclerotic a interesat, în mod semnificativ, circumflexa (Laughlin și colab. — 425 —).

Explorarea cu Thaliu^{201} poate servi unei mai bune evaluări a factorilor de risc și dispunem în acest sens de un test de efort electrocardiografic și scintigrafic, alături de o explorare echocardiografică făcută pe un lot de diabetici (bărbați cu vîrsta medie 48,7 ± 8,9 ani), în comparație cu un lot de voluntari normali (2). S-a putut constata că: alura ventriculară și tensiunea arterială sistolică au fost ceva mai mari la subiecții normali în timpul efortului maximal; de asemenea durata efortului și consumul de oxigen au fost mai crescute la normali și numărul diabeticilor cu subdenivelare ST patologică, deși mic, a fost ceva mai mare decît al voluntarilor normali; defectul de perfuzie la testul cu Thaliu s-a semnalat la 41,7% din diabetici și la 10% din voluntarii normali. Deși explorările au fost făcute pe un număr mic (12) de pacienți diabetici, ele ar ocaziona concluzia că la diabetici asimptomatici testul de efort electrocardiografic și scintigrafic este patologic în 58,3% din cazuri, în timp ce la normali doar la 10% din cazuri.

Explorarea cu Thaliu^{201}, în repaus și în efort, la bolnavii cu prolaps valvular mitral idiopatic (diagnosticat ecocardiografic) a permis unor autori (Fleming și colab. — 246 —) să constate că mișcarea anormală a peretelui ventricular, la acești pacienți, poate să interfereze sau să fie confundată cu mișcarea anormală asociată cu cardiopatia ischemică. Mișcarea anormală regională și globală a peretelui, asociată cu prolapsul valvular mitral, poate fi prezentă, coincidental, la pacienții cu cardiopatie ischemică. Cardiopatia ischemică poate să nu se coreleze cu mișcarea anormală a peretelui în segmentele pe care coronaropatia nu le interesează.

Exploararea scintigrafică cu Tehnetiu^{99m} poate să exploreze starea funcțională a miocardului, prin evidențierea velocității scurtării circumferențiale a fibrelor ventriculului stîng și a ratei medii a ejecției sistolice. Între cei 2 parametri există o concordanță deplină (726).

Explorările neinvazive, cu trasori radioactivi, pot fi deosebit de utile în *diagnosticul* și *evaluarea cardiopatiei ischemice*.

Evidențierea perfuziei miocardice cu trasori radioactivi, care se distribuie în miocard în relație cu fluxul sanguin regional, permite detectarea pacienților cu infarct miocardic transmural și netransmural prin constatarea

Scanned with OKEN Scanner

unei concentrații scăzute de radioizotopi în regiunea afectată a miocardului. Administrarea acestor izotopi în timpul unui efort maximal la bolnavi cu stenoză coronariană semnificativă, dar fără infarct, decelează zone de concentrare scăzută, care nu se găsesc cînd examinarea este făcută în repaus. Există trasori radioactivi care se concentrează în țesutul lezat acut (în infarctul miocardic acut) și permit separarea pacienților cu necroză miocardică acută de cei fără infarct (Pitt și Strauss — 597 —).

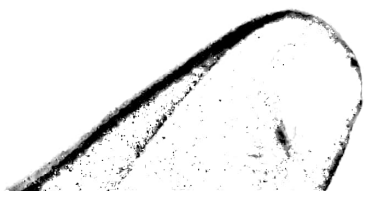
Se pare că explorarea scintigrafică (cu Thaliu^{201}) este superioară, pentru precizarea diagnosticului de *angor pectoris*, celei electrocardiografice. Valoarea acestor două metode a fost cercetată în angina instabilă, care a răspuns la tratamentul medicamentos, în comparație cu cea care nu a răspuns la acest tratament, bolnavii continuînd să aibă dureri precordiale sau evoluînd spre infarct miocardic. Pozitivitatea testelor a fost mai mică în repaus decît în timpul perioadelor dureroase. La grupul care nu a răspuns la tratament, sensibilitatea testelor a fost mai mare la explorarea izotopică decît la cea electrocardiografică și mai ales în timpul accesului anginos, în comparație cu grupul tratabil medicamentos. Combinarea explorării electrocardiografice cu cea izotopică în timpul crizelor dureroase la bolnavii cu angor instabil, inaccesibili tratamentului medicamentos, a dat o proporție de pozitivitate de 94% (Wackers și colab. — 797 —).

S-au folosit explorările electrocardiografică și scintigrafică (utilizîndu-se tot Thaliu^{201}) în asociere cu coronarografia pentru a se putea ști dacă este posibilă o predicție neinvazivă a localizării, a extinderii și a semnificației funcționale a stenozei coronariene. Cercetările întreprinse în acest scop de Nahormek și colab. (534) au avut în vedere pentru aprecierea ca pozitivă a probei electrocardiografice de efort: subdenivelarea ST (cu binecunoscutele-i caracteristici) și lipsa scăderii voltajului undei R. S-a putut concluziona că modificările ST și R au valoare predictivă comparabilă pentru detectarea stenozei coronariene și o sensibilitate comparabilă cînd localizarea stenozei interesează descendenta anterioară stîngă, dar sensibilitatea modificărilor undei R este mai mare în cazul în care este interesată coronara dreaptă sau mai multe trunchiuri coronariene

S-a observat că practicarea unei scintigrame coronariene (cu Thaliu^{201}) în condiții de efort conduce la o mai mare fixare a izotopului în plămîni la pacienții cu cardiopatie ischemică față de cei indemni de boala coronariană. Această fixare în exces se asociază și cu tulburări funcționale miocardice (materializate prin alterarea fracției de ejecție) (415).

Se știe că exploatarea izotopică poate decela (mai ales în timpul efortului) zone miocardice de hipoperfuzie, iar ventriculografia cu radionuclid apreciază hemodinamica, prin identificarea mișcărilor anormale ale peretelui ventricular la pacienții cu boală coronariană. S-a constatat uneori o discrepanță între cele două metode de explorare, stabilindu-se (778) că ventriculografia izotopică poate identifica mai bine anomaliile peretelui inferior, în timp ce scintigrafia coronariană (cu Thaliu) poate detecta ischemia septală, pe care ventriculografia radionuclidă nu o poate pune în evidență.

În cazul unei angine de efort, documentată coronarografic, s-a căutat să se compare valoarea diagnostică a scintigramei miocardice realizată în timpul efortului, cu cea realizată după injectarea de dipiridamol (0,5 mg/kilocorp) și să se evalueze semnificația patologică a unei hipofixații pe scintigrama miocardică în repaus. S-a conchis (169) că sensibilitatea testului



cu Thaliu în timpul efortului (cu sau fără injectare de dipiridamol) nu este statistic seminificativ diferită. Nu se poate să se discrimineze, în mod sistematic, teritoriile de ischemie de teritoriile de necroză miocardică prin simpla comparație a fixării Thaliului în timpul efortului, față de fixarea din repaus. Dacă proba de efort nu este posibilă sau dacă a fost realizată în prealabil, în locul ei se poate practica scintigrama cu Thaliu și dipiridamol. Această discriminare nu este operabilă în cazul unui infarct vechi, pe cînd într-un infarct acut hipofixarea pe teritoriul necrozei se constată în 95% din cazuri.

Am amintit deja că la bolnavii cu coronaropatie verificată prin angiografie coronariană sensibilitatea perfuziei miocardice prin izotopi (Thaliu^{201}) este mai mare decît pozitivitatea traseului electrocardiografic și că la efort această sensibilitate crește și este direct proporțională cu numărul vaselor afectate. Coroborînd cele 2 teste neinvazive (realizate în condițiile unui efort maximal sau submaximal) cu aspectul coronarografic se constată, totuși, că o proporție de 11% din pacienții cu cardiopatie ischemică rămîn nediagnosticați prin metodele neinvazive (24).

Un studiu similar s-a întreprins la bolnavi coronarografiați pentru *angor pectoris* fără infarct miocardic în antecedente, pentru a se compara valoarea predictivă a scintigrafiei miocardice (cu Thaliu^{201}) în cursul efortului, cu cea oferită de datele clinice și electrocardiograma de efort (468). Din acest studiu rezultă că interpretarea scintigramei miocardice trebuie să fie confruntată cu proba electrocardiografică de efort și cu datele clinice, ceea ce ar permite la 70% din pacienți, la care s-a efectuat proba de efort maximal, să se fixeze un diagnostic cu un risc de eroare acceptabil mai mic de 10%. La 30% din pacienți, prin interpretarea celor 2 teste se ajunge la necesitatea unor investigații complementare. Se notează superioritatea explorării cu izotopi în efort, față de electrocardiograma de efort.

Pe aceeași linie a comparării valorii scintigramei coronariene cu a electrocardiogramei, în condiții de efort, se înscriu și lucrările care încearcă să identifice cardiopatia ischemică în care este implicat trunchiul principal al coronarei stîngi sau 3 vase coronare (Dash, Massie și colab. — 168 —). Concluziile sînt similare cu alte altor cercetări privind sensibilitatea crescută a explorării izotopice față de cea electrocardiografică și în aceste situații. Se remarcă totuși faptul că posibilitatea de a decela cardiopatia ischemică cu interesarea trunchiului principal al coronarei stîngi sau a 3 vase coronare prin cele 2 metode neinvazive combinate este de numai 68% din pacienții simptomatici.

Foarte interesante ni se par studiile la bolnavii cu dureri anginoase și/sau tulburări de ritm ventriculare serioase, dar la care coronarografia și ventriculografia s-au dovedit a fi normale (459). Din 36 de bolnavi 27 aveau o scintigramă (cu Thaliu^{201}) anormală (grupul A) și numai 9 normală (grupul B).

La efort ECG a fost anormală la 20 din 27 pacienți din grupul A și la 1 din 9 din grupul B. Presiunea arterială pulmonară a crescut la 10 din 21 pacienți (grupul A) și la 1 din 6 pacienți (din grupul B). Extracția de lactat din miocard sub *pacing* era anormală la 3 (din 13) din grupul A și normală la singurul pacient examinat din grupul B. Examenul biopsic al miocardului a remarcat anormalități histologice la toți cei 12 subiecți investigați din grupul A și la 1 din 2 din grupul B. Se conchide că depistarea unei

Scanned with OKEN Scanner

hipoperfuzii miocardice prin explorarea izotopică la bolnavi cu coronarografie și ventriculografie normale nu poate fi considerată ca un rezultat fals-pozitiv, ci ca expresie a unei alterări miocardice.

Funcționalitatea miocardului în timpul explorării cu izotopi (ventriculografie și scintigrafie coronariană) în efort nu a condus la o corelație perfectă privind valorile fracției de ejecție în repaus și în timpul efortului (Sharma, Francis, Tsai — 696 —).

Există numeroase cercetări privind utilitatea explorării cu izotopi în *infarctul miocardic*.

S-a demonstrat, în mod experimental (la câini la care modelul folosit a realizat o tromboză a arterei coronare) că scintigrama cu trombocite marcate cu Ir^{111} conduce la o aglomerare a acestora în trombusul format facilitînd în acest fel depistarea lui. Posibilitatea acestei evidențieri vizează primele ore de la constituirea trombusului; după 22 de ore nu mai apar modificări semnificative pe scintigramă (631).

La rezultate asemănătoare au ajuns și Long și colab. (455) prin folosirea scintigramei cu pirofosfat marcat cu Tc^{99m}.

La om se consideră că scintigrama cu pirofosfat marcat cu Tc^{99m} demonstrează în infarctul miocardic acut o fixare importantă. Astfel s-a demonstrat la un bolnav cu infarct miocardic acut care a murit la 12 ore, o distribuție a trasorului radioactiv de 13 ori mai mare în miocardul infarctat față de miocardul normal (Holman și colab. — 345 —). Rezultate similare se obțin și cu ajutorul thiamin-pirofosfatului marcat cu Tc^{99m} (Hosain — 349 —).

Pentru a se aprecia specificitatea captării difuze de către inimă a pirofosfatului de staniu marcat cu Tc^{99m} s-au analizat scintigramele osoase la un mare număr de pacienți necardiaci și cele miocardice la pacienți cardiaci. S-a constatat (608) că în 14,4% din cazurile cu scintigramă osoasă a existat și o fixare cardiacă difuză a izotopului. O captare difuză a miocardului s-a consemnat la 16% din pacienții cu cardiopatie ischemică clinică, iar o captare discretă s-a evidențiat la 25 din 26 pacienți cu infarct miocardic transmural. Rezultă că o captare difuză de către miocard a acestui izotop apare ca nespecifică.

Explorarea izotopică poate să ofere elemente de prognostic la bolnavii cu infarct miocardic. S-a demonstrat în acest sens că dimensiunea infarctului joacă un rol esențial, procentul mortalității fiind direct proporțional cu dimensiunea. S-a estimat că în condițiile în care infarctul interesează patul de perfuzie al mai multor artere coronare, incluzînd porțiunea proximală a descendentei anterioare stîngi, mortalitatea la un an poate fi de 50% (637).

Deducții predictive importante se pot face prin metode neinvazive (scintigrama de efort cu $Thaliu^{201}$ și electrocardiograma de efort) la bolnavii cu antecedente de infarct miocardic. La bolnavii la care coronarografia a semnalat o interesare a mai multor vase scintigrama cu Thaliu a consemnat defecte de perfuzie în mai multe zone vasculare la 85% din pacienți, iar electrocardiograma prezenta un test de efort pozitiv la 70% din bolnavi. Ischemia periinfarctală prezentă la 58% din subiecți nu s-a corelat cu severitatea coronaropatiei corespunzătoare. Rezultă că la bolnavii cu infarct miocardic transmural interesarea multivasculară poate fi diferen-

Scanned with OKEN Scanner

ţiată mai bine de una monovasculară prin scintigrama cu Thaliu decît prin explorarea electrocardiografică (în condiţii de efort) (214).

La pacienţii cu un infarct miocardic inferior în antecedente s-a studiat sensibilitatea electrocardiografiei de efort, alături de scintigrama de efort (cu Thaliu^{201}), privind identificarea cardiopatiei ischemice cu o stenoză semnificativă ($\geq 70\%$) şi cu interesarea mai multor vase (Banrah şi colab. — 28 —). S-a conchis că electrocardiograma de efort nu identifică în mod convingător interesarea mai multor vase coronariene la bolnavi cu antecedente de infarct miocardic cu localizare inferioară. Rezultatele obţinute obţinute prin scintigrama de efort sînt net superioare.

S-au făcut încercări pentru aprecierea localizării şi mărimii unui infarct miocardic survenit cu 7 ± 2 luni mai înainte folosindu-se, alături de scintigrafia cu Thaliu^{201}, examenul electrocardiografic, ventriculografia biplană şi coronarografia. S-a sugerat (548) că scintigrama miocardică cu Thaliu^{201} în repaus este utilă pentru precizarea localizării şi cuantificării unui infarct miocardic survenit cu cîteva luni în urmă, dar sensibilitatea metodei este slabă în infarctele mici.

S-a dovedit că scintigrama cu Thaliu^{201} în infarctul miocardic, prin mărimea defectelor de perfuzie, poate să facă deducţii prognostice în infarctul miocardic la peste 60% din pacienţi, lucru demonstrat de infarctele ajunse la necropsie după ce au fost în prealabil explorate scintigrafic (Bulkley şi colab. — 100 —).

Dimensiunea infarctului miocardic acut poate fi apreciată atît scintigrafic (cu ajutorul Thaliului), dar şi enzimologic (cu ajutorul izoenzimei CPK-MB) existînd o corelaţie între cele două metode de investigaţie. Administrarea precoce de propranolol în comparaţie cu un grup asemănător tratat cu placebo, a permis să se concluzioneze asupra „salvării miocardului ischemic" prin reducerea dimensiunii infarctului (apreciată prin aceleaşi procedee neinvazive) (Mueller, Fletcher, Ayres — 530 —).

Deducţii prognostice asupra unui infarct miocardic acut se pot face cu ajutorul scintigramei cu Thaliu, cînd această explorare se practică în timpul primelor ore de la debutul unui infarct miocardic acut, folosind la interpretarea scintigrafiei un scor.

Pentru majoritatea bolnavilor cu infarct mortalitatea intraspitalicească a fost de 17%, la 6 luni 24% şi la 9 luni 33%. Un scor înalt al defectului de Thaliu (de exemplu ≥ 7, corespunzînd la reducerea moderată a activităţii la 40% din ventriculul stîng) s-a însoţit de o mortalitate de 46% în spital, 62% la 6 luni şi 92% la 9 luni (704).

Este interesant să se evalueze la bolnavii cu infarct miocardic nu numai cazurile în care mai multe vase sînt afectate, dar şi miocardul rezidual ameninţat. S-au utilizat în acest scop: testul de efort submaximal, scintigrafia cu Thaliu^{201} la sfîrşitul efortului şi în repaus şi coronarografia cu angiocardiografia ventriculului stîng la 3 săptămîni după debutul unui infarct miocardic acut (Turner, Schwartz şi colab. — 764 —). Miocardul ameninţat a fost definit angiografic ca un segment al miocardului, cu mişcarea peretelui normală sau hipokinetică şi irigat de o arteră coronară mare, semnificativ stenozată. Explorarea cu Thaliu în timpul efortului s-a dovedit extrem de utilă, la 3 săptămîni după debutul unui infarct miocardic acut, pentru a identifica pacienţi cu mai multe vase stenozate semnificativ şi cu miocard rezidual ameninţat. Anumite semne clinice (angina, insuficienţa

Scanned with OKEN Scanner

cardiacă, aritmii ventriculare) sînt mai puțin elocvente, din acest punct de vedere, decît explorarea izotopică.

Este știut că interesarea ventriculului drept în infarctul miocardic nu este cu totul excepțională (Daubert, Deplace și colab. — 169 —; Daubert, Mattheyses și colab. — 170 —; Strauss și colab. — 734 —).

De regulă, extinderea infarctului inferior conduce la interesarea și a ventriculului drept și posibilitatea depistării acestei cointeresări se face prin metode hemodinamice. Cu ajutorul scintigramei și echocardiogramei avem posibilitatea să diagnosticăm infarctul ventricular drept (698).

În încheiere trebuie să subliniem faptul că beneficiile pe care ni le procură explorarea în cardiopatia ischemică sînt consistente, cu atît mai mult cu cît ea dispune de inocuitatea unei metode neinvazive.

2. ECOCARDIOGRAFIA

Diagnosticul unor afecțiuni cardiace nu se poate dispensa azi de beneficiile unei metode ca ecocardiografia, care are, în plus, și meritul de a fi neinvazivă.

Ecocardiografia este asociată de numele suedezilor Edler și Hertz (citați de Dinu Drăghici — 159 —), care au stabilit primii, în 1954, originea diverselor ecouri ultrasonice ale inimii și au descris modificările ecocardiografice în stenoza mitrală.

Nu intenționăm să dăm detalii de tehnică privind aparatele tot mai perfecționate și mai sofisticate existente în uz la ora actuală. Noi dispunem de un ecocardiograf Picker care ne oferă posibilitatea înregistrării ecocardiogramelor atît în sistemul M, cît și în cel biplan *(cross-sectional)*, iar rezultatele sînt prelucrate rapid la un calculator atașat aparatului.

De la început vrem să precizăm că rezultatele explorării ecocardiografice în cardiopatia ischemică sînt relativ modeste, deși există studii și cercetări care vor să ne convingă de posibilitățile de vizualizare pe care ecocardiografia biplană ni le-ar pune la dispoziție în ceea ce privește circulația coronariană. Sîntem convinși de faptul că explorarea ecocardiografică este încă într-un stadiu inițial, în ceea ce privește aportul ei la edificarea diagnosticului de cardiopatie ischemică și că în viitor ea își va spori utilitatea.

Potrivit opiniei lui Apetrei (389) utilitatea ecocardiografiei în cardiopatia ischemică s-ar concretiza în:

1) participarea ei la elucidarea diagnosticului diferențial al durerii toracice;

2) surprinderea unor modificări, nespecifice, indirecte, legate de prezența bolii coronariene:

— anomalii segmentare ale mișcării pereților;

— modificarea formei cavității ventriculului stîng (punerea în evidență a anevrismelor);

— aprecierea dimensiunilor pereților și a performanței ventriculului stîng;

3) demonstrarea eficacității tratamentului medical sau chirurgical (revascularizația chirurgicală a miocardului, anevrismectomie).

Ecocardiograma poate să elimine, în efortul de a se preciza cauza unei dureri precordiale, unele boli cum ar fi: pericardita, prolapsul de valvă mitrală, embolia pulmonară, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică primitivă.

Prezența unei cardiomegalii însoțite de insuficiență cardiacă impune adesea, în practica medicală, necesitatea de a se preciza dacă factorul etiologic este o cardiomiopatie primitivă congestivă sau o cardiopatie ischemică. Apetrei (389) consideră că în primul caz ecocardiografia evidențiază o hipokinezie cu reducerea atît a amplitudinii contracțiilor, cît și a velocității lor, interesînd toți pereții, pe cînd în cardiopatia ischemică ea semnalează numai anomalii segmentare ale mișcării și contractilității pereților.

Evidențierea unor modificări nespecifice, indirecte, este legată în ecocardiografia M de insuficiențele acestei metode în care, de regulă, regiunea apicală și peretele anterior al ventriculului stîng scapă investigației. Impedimentul poate fi oarecum diminuat printr-o foarte atentă poziționare și deplasare a transductorului.

De asemenea, aspectul ecocardiografic poate fi normal în repaus și patologic după efort, în cardiopatia ischemică, dar după efort nu se poate face o înregistrare corectă.

Anomaliile segmentare de mișcare (hipokinezie, akinezie, diskinezie) sînt însoțite, de regulă, de mișcări exagerate în zona miocardului normal. Nu există însă un consens asupra mișcărilor exagerate, pe care unii autori ni le semnalează.

O hipercontractilitate a miocardului sănătos s-a remarcat la 40% din bolnavi cu infarct miocardic necomplicat. La cei cu insuficiență de pompă miocardul neinteresat nu a fost hipercontractil chiar după administrarea de catecolamine (Nieminen și colab. — 547 —).

Printr-o anumită tehnică se poate delimita forma cavității ventriculului stîng, avînd posibilitatea să surprindem, de multe ori, un anevrism al peretelui ventricular, survenind după un infarct miocardic.

Există discordanțe de opinii privind modificările de presiune ale pereților. Noi am remarcat adesea un perete posterior de grosime redusă, în infarctele inferioare extinse. Amintim și utilitatea ecocardiogramei în aspectele QS din precordialele drepte la bolnavi cu sau fără hemibloc stîng anterior și fără modificări ale fazei de repolarizare. Diagnosticul unui infarct antero-septal mut și/sau remaniat vine adesea în discuție și, pe lîngă deplasarea superioară a polilor, vectocardiografie și coronarografie, explorarea ecocardiografică își poate dovedi utilitatea. Decelarea unui sept interventricular de grosime redusă, hipokinetic sau akinetic poate servi ca un argument suplimentar pentru susținerea diagnosticului de infarct miocardic antero-septal în stadiu de sechele.

Iată de pildă bolnavul C.I., în vîrstă de 50 de ani, care prezintă pe traseul electrocardiografic un aspect de hemibloc stîng anterior și QS în V_1-V_2 fără alterații ale fazei de repolarizare. Bolnavul afirmă că ar fi avut cu cîțiva ani în urmă un infarct miocardic. Deplasarea superioară a polilor remarcă aspectul QS și în V_3. Ecocardiograma decelează un sept interventricular redus ca grosime și cu mișcări foarte reduse. În cele din urmă găsim traseele electrice vechi care ne demonstrează toate fazele unui infarct miocardic acut antero-septal.

Cercetările efectuate de Gordon și Kerber (295) au demonstrat că reducerea sau absența mișcării septale la examenul ecocardiografic sugerează

Scanned with OKEN Scanner

afectarea fie a trunchiului principal al arterei coronare stîngi, fie a descendentei anterioare stîngi; lipsa de sensibilitate a metodei este demonstrată de faptul că 54% din coronarieni cu afectarea descendentei anterioare stîngi au o mişcare septală normală.

Pentru Feigenbaum şi colab. (240) asocierea celor două metode ecocardiografice este deosebit de utilă pentru detectarea anomaliilor de formă ale ventriculului şi în special pentru detectarea anevrismelor. De asemenea o dilatare a ventriculului stîng în vecinătatea valvulei mitrale pare a fi o constatare generală atît la pacienţii cu infarct miocardic acut cît şi la anginoşi şi ea sugerează ideea unei intervenţii chirurgicale. O performanţă anormală a ventriculului stîng în cardiopatia ischemică se poate traduce şi printr-o închidere alterată a valvulei mitrale, care reflectă o presiune telediastolică crescută a ventriculului stîng.

Am amintit deja imposibilitatea depistării prin ecocardiografia M a unor mişcări segmentare anormale, care apar după efort, la pacienţii cu boală coronariană. Explorarea ecocardiografică biplană după efort a dus la decelarea unor noi mişcări regionale ale peretelui ventricular, care s-au corelat cu prezenţa unui grad înalt de obstrucţie în artera coronară ce iriga acest segment. Sensibilitatea mişcărilor anormale regionale era de 29% cu o specificitate de 100% pentru bolnavii coronarieni, cînd ecocardiografia biplană se executa în repaus; sensibilitatea era de 50%, cu o specificitate de 100% după efort (523).

Tulburările hemodinamice ale ventriculului stîng la pacienţi cu coronaropatie, stabilite prin metodele convenţionale, au fost studiate şi prin ecocardiograma de efort, determinările fiind făcute comparativ cu un lot de subiecţi normali. S-a putut conchide (Lange, Ong, Barmeyer — 419 —) că ecocardiograma de efort constituie un procedeu diagnostic util pentru decelarea tulburărilor de hemodinamică ale ventriculului stîng la pacienţii cu boală coronariană, dar această metodă nu poate să aprecieze gradul de severitate al disfuncţiei hemodinamice.

Explorarea ecocardiografică ne permite măsurarea debitului cardiac, lucru important ţinînd cont de caracterul neinvaziv al metodei. S-a căutat să se vadă, la bolnavi cu infarct miocardic, care este acurateţea acestei determinări în comparaţie cu valorile obţinute prin termodiluţie. S-a folosit formula lui Rasmussen şi colab.: VES=(EE'/FC+PR)100+2 DE/FC, în care VES=volumul de ejecţie, FC=frecvenţa cardiacă, PR=intervalul electrocardiografic, EE'=deschidere protodiastolică maximală mitrală, DE=panta de deschidere a valvei mari. S-a constatat (Charbonneau şi colab. — 120 —) că prin metoda ecocardiografică debitul cardiac este subestimat faţă de metoda prin termodiluţie, ceea ce ar face această metodă improprie pentru urmărirea variaţiunilor debitului cardiac la acelaşi pacient.

Explorarea hemodinamică a coronarienilor (infarct miocardic, angină pectorală) în comparaţie cu subiecţii normali s-a făcut atît în repaus cît şi în efort folosindu-se ecocardiograma. S-au determinat: tensiunea telediastolică a ventriculului stîng (LVEDP) şi presiunea arterială pulmonară diastolică (PADP), în repaus şi după *pacing* atrial, şi s-au comparat cu „panta DE" şi „panta EF" ale ecocardiogramei valvelor mitrale. S-a conchis (388) că LVEDP şi „panta EF" se corelează bine la cei mai mulţi bolnavi cu cardiopatie ischemică.

Scanned with OKEN Scanner

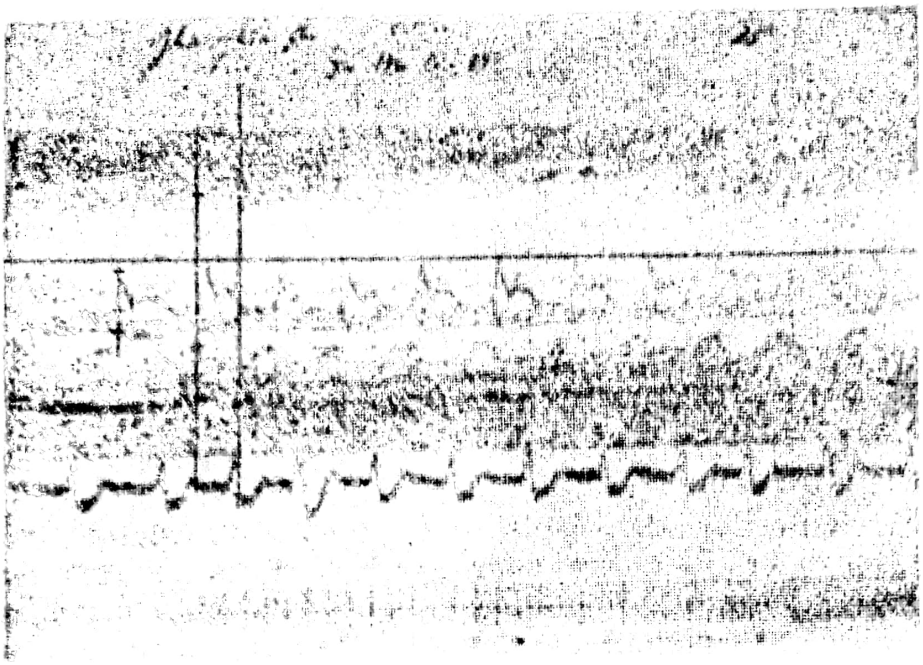


Fig. 12 — Traseul ecocardiografic al bolnavului G.G. prezentînd sechelele unui infarct miocardic antero-septal. Indicii hemodinamici obținuți prin calculatorul ecocardiografului (model Picker).

BSA. 2,18 M2	HEART RATE: 86 B/MIN	
		NORMAL
LV VOL — TEICHHOLZ		
DIAS. DIMEN.	6,6 CM	(3,7 — 5,6)*
SYS. DIMEN.	5,7 CM	
SHORT. FRAC.	0,14	
DIAS. VOL.	227 ML	
SYS. VOL.	160 ML	
STROKE VOL.	66 ML	
EJEC. FRAC.	0,29	(0,62 — 0,85)*
HEART RATE	86 B/M	
CAR. OUTPUT	5,7 L/M	
DIAS. INDEX	104 ML/M	
SYS. INDEX	73 ML/M	
STROKE IND.	30 ML/M	(30 — 65)
CARD. INDEX	2,6 L/M	(2,8 — 4,2)*
SEPTUM		
DIAS. THICK.	5 MM	(6 — 11)*
LV POST. WALL		
DIAS. THICK.	12 MM	(6 — 11)*
RATIO (F)	0,42	(<1,2)
SEPTUM		
SYS. THICK.	5 MM	
DIAS. THICK.	5 MM	(6 — 11)*
THICK. FRAC.	—0,01	(0,30 — 0,64)*
EXCURSION	4 MM	(3 — 8)
LV POST. WALL		
SYS. THICK.	13 MM	
DIAS. THICK.	12 MM	(6 — 11)*
THICK. FRAC.	0,12	
EXCURSION	5 MM	(9 — 14)*
RIGHT VENTRICLE		
INT. DIM.	4,7 CM	(0,7 — 2,3)*
INDEX	2,2	(0,4 — 1,4)*

BY ..... M.D.

Scanned with OKEN Scanner

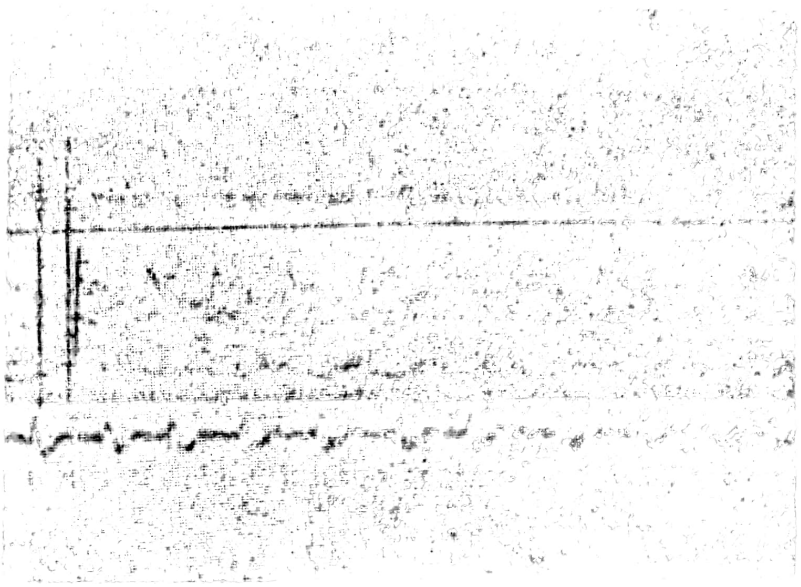


Fig. 13 — Traseul ecocardiografic al bolnavului G.L. prezentînd sechelele unui infarct miocardic antero-septal.

Tot pe linia detectării asinergiei segmentare la bolnavii cu infarct miocardic s-a demonstrat (324) că ecocardiografia biplană oferă posibilitatea determinării extinderii asinergiei ventriculare stîngi, care se corelează cu parametrii hemodinamici ai funcției ventriculare stîngi.

S-a folosit ecocardiograma în condiții experimentale (ocluzia tranzitorie a arterei descendente anterioare stîngi la cîini) pentru a se aprecia dacă nitroglicerina afectează direct performanța miocardică segmentară. S-a examinat grosimea peretelui ventriculului stîng, atît în sistolă cît și în diastolă și s-a concluzionat (401) că nitroglicerina nu ameliorează performanța miocardică. Scăderea presarcinii ar fi în întregime datorată efectelor periferice ale medicamentului.

Tot mai numeroase sînt studiile care atestă posibilitatea de a vizualiza trunchiul principal al coronarei stîngi (fie normal, fie stenozat) prin ecocardiografia biplană.

Anumite modificări de ordin tehnic au permis unor autori ca Rink, Feigelbaum și colab. (639) să identifice artera coronară stîngă principală la 71 din 72 pacienți (cărora li se practicase și coronarografie). De asemenea o stenoză semnificativă a acestui trunchi s-a decelat la toți pacienții diagnosticați prin coronarografie. A fost un singur caz fals-pozitiv.

Studiul întreprins de Chandraratna și Aronow (119) (probabil fără ameliorările de ordin tehnic amintite) este mai puțin optimist. Din 108 pacienți cu arteara coronară stîngă principală normală coronarografic, au fost vizualizați prin ecocardiografie biplană 57%, iar stenoza patologică s-a consemnat la 60% din cei diagnosticați ca atare coronarografic.

Același trunchi arterial principal, în statistica lui Morgenroth și colab. (524) a fost vizualizat ecocardiografic în 94% din cazuri, iar stenoza a fost decelată în 75% din cazurile depistate coronarografic ca avînd o obstrucție de $\geqslant 80\%$.

Ecocardiograma bidimensională s-a dovedit a fi extrem de utilă în depistarea trombușilor murali. Acest lucru a fost realizat de Drobac și colab. (201) la 41 pacienți, din care 32 cu o boală ischemică, 6 cu cardiomiopatii și 3 cu stenoză mitrală.

Sensibilitatea metodei pentru detectarea trombușilor, indiferent de mărime și compoziție, a fost verificată și *in vitro*.

Anomaliile de mișcare, segmentare, la bolnavii cu antecedente de infarct miocardic au fost studiate, comparativ, prin angiocardiografie și ecocardiografie bidimensională. Ecocardiograma biplană a detectat asinergia peretelui postero-inferior la 84% din pacienții care avuseseră infarct miocardic inferior și la 97% din pacienții care avuseseră infarct miocardic anterior. Sensibilitatea examenului ecocardiografic a fost dependentă de localizare: 88% (în zona apicolă), 75% (în cea septală) și 91% (în cea infero-laterală). Specificitatea metodei (tot față de angiocardiografie) a fost: 100% (pentru localizarea postero-bazală), 77% (pentru cea antero-laterală) și 65% (pentru cea septală).

S-au făcut încercări să se localizeze și să se cuantifice infarctul miocardic necomplicat prin ecocardiografia biplană. S-a corelat metoda neinvazivă cu determinările izoenzimei CPK—MB și s-a ajuns la concluziile următoare (Visser, Lie și colab. — 786 —): ecocardiografia biplană poate să localizeze infarctul miocardic acut; zona dissinergică, estimată prin ecocardiografia biplană la 2—12 ore după un infarct miocardic acut necomplicat se corelează cu vîrful activității CPK—MB.

Pentru a încheia această foarte sumară expunere asupra contribuției ecocardiografiei la elucidarea diagnosticului de cardiopatie ischemică considerăm că este necesar să amintim existența unei insuficiențe mitrale de origine ischemică. Pîrvu și Cunescu (159) au fost o frumoasă expunere a acestei probleme, care începe să preocupe lumea medicală începînd din 1963 cînd Philips, De Pasquale și Burch au descris „sindromul necrozei mușchilor papilari", la 2 bolnavi cu infarct miocardic antero-septal întins ce interesa și mușchiul papilar antero-lateral. Levin și colab. (437) au comunicat faptul că acest sindrom se poate atașa și infarctului subendocardic.

Cardiopatia ischemică (sub forma unui infarct miocardic sau a unui *angor pectoris*) poate genera următoarele forme de insuficiență mitrală; sindromul de disfuncție mecanică a mușchilor papilari, ruptura de mușchi papilari, ruptura de cordaje și dilatația ventriculului stîng.

Unele din aceste entități (ruptura de mușchi papilari, ruptura de cordaje) sînt adesea urgențe medicale conducînd la edem pulmonar acut și reclamă intervenție rapidă cu plasarea unei proteze valvulare.

Disfuncția de pilieri este mai ușor de diagnosticat și ideea acestui diagnostic este legată frecvent de constatarea insolită a unui suflu sistolic în formă de „diamant" (de regulă). Ecocardiografia poate confirma diagnosticul.

Am avut ocazia, în decurs de cîteva luni, să diagnosticăm 3 astfel de cazuri explorate și ecocardiografic.

Iată bolnavul D.A., în vîrstă de 59 de ani, care se internează pentru dureri precordiale de efort, dispnee de efort și cefalee. Ausculatoric se depistează un suflu mezosistolic, despre a cărui existență nu i se comunicase nimic anterior, iar ecocardiograma evidențiază o disfuncție de pilieri. Bolnavul I.N., în vîrstă de 44 ani, se internează la cîteva luni după un infarct inferior pentru care a fost internat în provincie. La auscultație se remarcă un suflu holosistolic, pe care medicul, care îl consultase de foarte multe ori înainte de survenirea accidentului coronarian acut, nu-l semnalase. Ecocardiograma stabilește diagnosticul de disfuncție de pilieri. În sfîrșit, bol-

Scanned with OKEN Scanner

navul B.I., în vîrstă de 50 de ani, acuză în timpul gimnasticii de dimineață o durere precordială, de intensitate medie. Este văzut de medicul care îl cunoaşte de foarte multă vreme, care îi constată un suflu mezotelesistolic, pe care bolnavul nu îl avea. Internat în spital i se constată şi o insuficiență aortică cu semne stetacustice discrete, iar ecocardiografia conchide la o disfuncție de pilieri. După cîteva luni bolnavul cade în baie, avînd senzația de „tăiere a picioarelor" înaintea pierderii cunoştinței. Se interpretează fenomenul ca o insuficiență circulatorie vertebro-bazilară însoțită de ceea ce francezii numesc „dérobement des jambes".

Rezultă că, deşi aportul ecocardiogramei la diagnosticul şi evoluția cardiopatiei ischemice nu este consistent, el devine, în anumite situații, absolut necesar.

E. HEMODINAMICA ŞI DEPISTAREA DISFUNCȚIEI VENTRICULARE STÎNGI ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

O evaluare completă a unui bolnav cu cardiopatie ischemică implică în mod necesar o explorare hemodinamică. Dezvoltarea unor metode de diagnostic neinvazive (fonomecanocardiografia, scintigrafia cardiacă, ecocardiografia etc.) ne oferă suficiente date pentru a aprecia cît mai corect starea funcțională a miocardului.

Decelarea unei insuficiențe cardiace infraclinice dirijează în mod corect tactica terapeutică şi furnizează medicului elemente predictive menite să elaboreze un prognostic cît mai real.

Ar fi insuficient să spunem că, de exemplu, valoarea fracției de ejecție este un factor indispensabil, alături de explorarea coronarografică, pentru luarea unei decizii privind revascularizarea chirurgicală a miocardului.

Am prezentat într-o lucrare anterioară cîteva noțiuni despre *timpii sistolici*, despre calcularea lor, despre importanța generală a lor în explorarea bolnavilor coronarieni şi nu ne vom mai referi la acest lucru. Vom spune doar, în ciuda diverselor controverse, că deşi tipul uzual al prelungirii perioadei de preejecție (PEP) şi al scurtării timpului de ejecție al ventriculul stîng (LVET), caracteristic pentru insuficiența ventriculară stîngă, se observă în infarctul miocardic acut, aceste modificări (ca şi alte alterări ale timpilor sistolici) sînt influențate de hiperactivitatea adrenergică semnalată frecvent în această afecțiune (440). Stimularea adrenergică scurtează, în mod normal, atît PEP cît şi LVET şi scade raportul PEP/LVET. Gradul scurtării sistolei electromecanice (QS_2) se corelează direct cu tonusul adrenergic crescut.

Alterările marcate ale timpilor sistolici se corelează cu un prognostic mai prost şi cu o incidență mai mare a insuficienței cardiace.

Raportul PEP/LVET se corelează strîns cu fracția de ejecție a ventriculului stîng la bolnavii coronarieni. Prelungirea LVET după efort, la pacienții cu boală coronariană, s-ar explica prin imposibilitatea miocardului ischemic de a răspunde la stimularea adrenergică.

Determinarea timpilor sistolici constituie o metodă simplă şi utilă pentru aprecierea eficacității tratamentului medical sau chirurgical în cardiopatia ischemică.

Am anticipat deja *valoarea predictivă* a timpilor sistolici.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea timpilor sistolici (alături de înălțimea undei A pe apexocardiogramă) ca test de *screening* la 1 231 muncitori într-o fabrică, urmăriți timp de 4 ani (interval în care la 87 a apărut o angină pectorală și la 30 un infarct miocardic) a demonstrat valoarea creșterii gradate a intervalului QS_2 pentru predicția anginei pectorale și mai ales alungirea PEP și modificarea raportului PEP/LVET pentru prezicerea infarctului miocardic (763). La bolnavii cu infarct miocardic urmăriți 5 ani valoarea raportului PEP/LVET a fost deosebit de importantă pentru predicția mortalității. La bolnavii cu infarct miocardic și cu raportul normal mortalitatea la 5 ani a fost de 6%, iar în condițiile unui raport anormal (>0,42) mortalitatea a fost 41%. Corelarea acestui raport cu datele angiografice coronariene a demonstrat că la bolnavii cu antecedente de infarct miocardic și cu îmbolnăvirea a 2 sau 3 vase coronare mortalitatea la 5 ani era de 12% cînd raportul PEP/LVET era normal și de 61% cînd acest raport era anormal (814).

Valoarea fracției de ejecție poate fi folosită și ea, cu succes, ca un indicator prognostic, așa cum rezultă din studiul efectuat de Harris și colab. (315) pe 717 bolnavi coronarieni urmăriți timp de 3 ani. La bolnavii cu fracția de ejecție <0,30 supraviețuirea la 3 ani a fost de 49%, iar rata pacienților fără evenimente coronariene a fost de 44%. În condițiile în care fracția de ejecție a fost >50%, supraviețuirea la 3 ani a depășit 90% (în funcție de numărul arterelor coronare afectate), dar incidența infarctului nefatal a depășit pe cea a morții.

În același sens ni se pare util să amintim lucrarea lui Goldstein și colab. (294) care au urmărit să stabilească valoarea funcției ventriculului stîng și a frecvenței extrasistolelor ventriculare ca predictori ai morții recurente la bolnavii cu moarte subită coronariană resuscitați. Din 26 de astfel de pacienți 2 aveau o contracție ventriculară normală, 14 o disfuncție moderată și 10 o disfuncție severă. După 18 luni s-au înregistrat 3 decese la pacienții cu contractilitate miocardică anormală și o frecvență a extrasistolelor ventriculare mai mare de 25 pe minut.

Într-o cercetare românească (Fotiade și colab. — 253 —) s-a demonstrat că nu ar exista o relație directă între gradul obstrucției coronariene și cel al alterării contracției ventriculare, dar asincronismul de contracție s-a corelat cu fracția de ejecție, debitul cardiac și masa miocardului.

O poziție particulară, din punct de vedere hemodinamic, o are stenoza izolată a descendentei anterioare stîngi, care în studiul întreprins de Markis și colab. (478) a condus la anomalii de contracție segmentară marcate și o scădere a fracției de ejecție neobservată, în cazurile în care au fost interesate alte vase coronare majore.

În situația în care trunchiul principal al coroanei stîngi a prezentat o stenoză nu s-a putut demonstra o corelare directă a funcționalității ventriculului stîng cu gradul acestei stenoze, dar funcționalitatea a diminuat în funcție de numărul altor vase ocluzionate asociate. Astfel volumul telediastolic a crescut de la 148 ± 56 ml (cînd nu mai erau și alte vase stenozate) la 200 ± 69 ml (cînd se asociau 2 sau 3 vase stenozate), iar fracția de ejecție a scăzut de la 61 ± 12 la 43 ± 17 (83).

Dealtfel cu cît asinergismul regional ventricular (apreciat ventriculografic în prima treime a sistolei) a fost mai marcat la pacienții cu cardiopatie

Scanned with OKEN Scanner

ischemică cu atît fracția de ejecție (apreciată și ca în prima treime a sistolei) a fost mai mică (Holman și colab. — 346 —).

S-a căutat să se stabilească rolul timpului diastolic asupra perfuziei miocardice la bolnavii coronarieni (și la bolnavii cu hipertrofie ventriculară stîngă), știut fiind faptul că fluxul coronarian este în special diastolic.

Timpul diastolic se calculează scăzînd din lungimea RR sistola electromecanică (QS_2). Intervalul QS_2 se corelează linear cu alura ventriculară, conform următoarelor ecuații:

$$QS_2 = 546 - 2{,}1 \text{ AV (bărbați)}$$
$$QS_2 = 549 - 2{,}0 \text{ AV (femei)}.$$

Boudoulas și colab. (77) au constatat că anumite droguri cardiovasculare (propranololul, cedilanidul, isoproterenolul) administrate la bolnavii cu boală coronariană au efecte semnificative asupra duratei relative a diastolei, fie prin afectarea alurii ventriculare, fie prin durata sistolei.

Scăderea tensiunii arteriale sistolice cu mai mult de 10 mm Hg. în cursul efortului dozat, constituie de asemenea un semn simplu, dar cu semnificații hemodinamice particulare, el evidențiind o insuficiență cardiacă stîngă secundară unei ischemii miocardiace extensive în cursul efortului (735).

Întrucît în cardiopatia ischemică sînt afectate atît contractilitatea cît și distensibilitatea ventriculară a inimii determinarea complianței specifice (117) este un parametru hemodinamic foarte sensibil, care se corelează foarte bine cu valorile fracției de ejecție.

Creșterea presiunii diastolice a ventriculului stîng în timpul unui efort la bolnavii cu boală coronariană putînd fi datorită atît unei contracții cît și unei relaxări deficiente, s-a investigat relația presiune-volum în condițiile unui efort static *(handgrip)*, în timpul unui test presor la rece și în pauza postextrasistolică. S-a constatat o creștere proporțională atît a presiunii cît și a volumului în menținerea neschimbată a raportului presiune-volum diastolic (Mehmel și colab. — 500 —). Mann și colab. (475, 476) au demonstrat că presiunea telediastolică crescută în timpul ischemiei miocardice denotă și scăderea performanței sistolice și alterarea proprietăților diastolice ale ventriculului stîng.

Pentru Rousseau și colab. (659) analiza cea mai fină a funcției ventriculare stîngi se realizează prin relația stres telesistolic — diametru telesistolic și relația viteza medie de scurtare — stres telesistolic. De asemenea foarte important este studiul relaxării ventriculare precoce (la 40 ms după vîrful negativ dp/dt).

Am amintit deja faptul că anumiți parametri hemodinamici atestă existența unei disfuncții ventriculare la coronarieni numai în condiții de efort. În condițiile în care, în *angina stabilă*, s-a practicat o probă de efort prin *pacing* atrial s-au urmărit anumiți indici hemodinamici (dublul produs și presiunea telediastolică a ventriculului stîng) în condițiile unui *pacing* continuu și a unuia discontinuu (în care acesta a fost întrerupt temporar la fiecare rată) și s-a constatat că *pacing*-ul continuu este preferabil celui discontinuu, deoarece parametrii clinici (pragul anginos) și hemodinamici sînt reproductibili (746,747).

Este cunoscută importanța stresului mental la bolnavii anginoși. S-au studiat repercusiunile unui astfel de stres (rezolvarea unor anumite probleme matematice, într-un anumit interval de timp) asupra unor indici hemodinamici și asupra consumului de oxigen. Creșterea consumului de oxigen

miocardic a fost acompaniată de o creştere proporţională a fluxului sanguin în sinusul coronar, de o scădere a rezistenţei coronare, fără ca extracţia de oxigen miocardic să se modifice. De aici s-a făcut deducţia (31) că un stres mental moderat la bolnavii cu *angor pectoris* nu provoacă o vasoconstricţie coronariană.

S-a demonstrat (Gobel şi colab. — 290 —) că alura ventriculară şi dublul produs sînt predictori fideli ai consumului miocardic de oxigen în timpul efortului la pacienţi normotensivi cu cardiopatie ischemică.

În opinia unor cercetători români (Ghiţă, Fotiade — 283 —) la bolnavii cu cardiopatie ischemică durata sistolei de expulzie s-a corelat numai cu fracţia de ejecţie. Durata sistolei izovolumice şi a raportului sistolă izovolumică — sistolă de expulzie s-a corelat cu viteza maximă de contracţie a fibrelor musculare. Deducţia autorilor este aceea că, deşi la bolnavii cu cardiopatie ischemică există o corelaţie între viteza maximă de contracţie a fibrei miocardice şi fracţia de ejecţie, prin studiul duratei perioadei sistolice se remarcă diferenţa între funcţia de pompă şi funcţia de contracţie a miocardului.

În ideea, amintită anterior, a posibilităţii de a depista prin efort o disfuncţie ventriculară, pe care indicii hemodinamici nu o pot decela în repaus la bolnavii anginoşi, s-au studiat variaţiile fracţiei de ejecţie, a timpului de efort şi mişcările anormale ale peretelui ventricular în timpul unei scintigrame. S-a putut concluziona (Port Steren şi colab. — 604 —) că durata efortului poate rămîne nealterată în ciuda reducerii severe a fracţiei de ejecţie. Scăderea fracţiei de ejecţie şi mişcarea anormală a peretelui, induse de efort, variază invers cu fracţia de ejecţie în repaus.

Anomaliile performanţei ventriculului stîng la pacienţii cu cardiopatie ischemică s-au dovedit a fi evidenţiate mai fidel prin fracţia de ejecţie decît prin indicii bazaţi pe velocitatea ejecţiei.

În 94% din cazuri fracţia de ejecţie a fost scăzută în prima 1/3 a sistolei, în 65% în prima 1/2 a sistolei şi numai în 25% fracţia de ejecţie holosistolică era semnificativ diminuată (Slutsky şi colab. — 705 —).

S-a sugerat faptul că în general rata relaxării ventriculului stîng se corelează cu starea de inotropism, cu lungimea fibrelor în telesistolă şi cu vîrful presiunii ventriculare stîngi. La bolnavii cu cardiopatie ischemică cercetările întreprinse (578) au consemnat faptul că relaxarea ventriculului stîng este afectată şi disfuncţia ventriculului stîng (şi gradul ei) se corelează cu indicele dp/dt şi cu valorile fracţiei de ejecţie (determinate angiografic).

Valoarea maximală a relaxării ventriculului stîng este invers proporţională cu volumul telediastolic al ventriculului stîng.

Alterarea indicilor hemodinamici este deosebit de pregnantă, în cadrul cardiopatiei ischemice, la bolnavii cu *infarct miocardic*.

Pentru Parmley şi Chatterjee (581) tratamentul unui infarct miocardic acut în C.C.U. implică 3 grupe de măsuri terapeutice:

1) prevenirea, detectarea şi tratarea aritmiilor;

2) corelarea consecinţelor hemodinamice ale insuficienţei cardiace, dacă aceasta este prezentă;

3) prezervarea miocardului ischemic şi diminuarea dimensiunilor infarctului miocardic.

Scanned with OKEN Scanner

Corectarea consecinţelor hemodinamice necesită o serie de gesturi terapeutice, care s-ar concretiza, potrivit opiniei autorilor amintiţi, prin următoarele:

1) reducerea presiunii (crescute) de umplere a ventriculului stîng;

2) menţinerea unei presiuni arteriale corespunzătoare, cu scopul de a perfuza organele vitale (inima, creierul, rinichii);

3) menţinerea unui debit cardiac adecvat pentru a asigura oxigenul şi substraturile necesare întregului corp.

Cauza majoră a mortalităţii intraspitaliceşti este reprezentată, după cum se ştie, de insuficienţa de pompă în infarctul miocardic acut. Şocul cardiogen, care de regulă conduce la moarte, înseamnă o scoatere din funcţiune a cel puţin 40% din masa miocardică a ventriculului stîng.

Reducerea volumului-bătaie produce o creştere a volumului telesistolic al ventriculului stîng şi, prin aceasta, a presiunii de umplere. Pacienţii cu o anumită rezervă ventriculară remanentă vor răspunde la stimularea endogenă catecolaminică. În condiţiile în care insuficienţa de pompă este foarte severă prin eliberarea catecolaminelor şi activitatea baroreceptoare reflexă se produce tahicardie şi creşterea rezistenţei vasculare periferice cu scopul de a menţine perfuzia organelor vitale. Tabloul clinic este al vasoconstricţiei din şocul cardiogen.

Aceste mecanisme compensatoare pot conduce, în mod paradoxal, fie direct fie indirect la deteriorarea hemodinamicii ulterioare. Cercul vicios al deteriorărilor hemodinamice poate fi reprezentat, după Massi şi Chatterjee (483) astfel:

Infarct miocardic acut → Insuficienţă de pompă → { Tahicardie, Contractilitate, Dilataţie, SVR } → Ischemie ulterioară

(SVR = rezistenţă vasculară sistemică).

Cei mai mulţi pacienţi cu insufucienţă acută de pompă prezintă o presiune de umplere crescută şi un debit cardiac diminuat. Ameliorarea acestor tulburări conduce la îmbunătăţirea decalajului dintre oferta şi cererea de oxigen a miocardului, reducînd în acest fel ischemia şi limitînd potenţial dimensiunea infarctului.

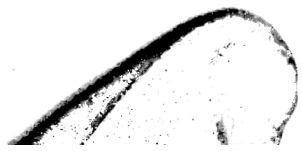
Un tratament corect implică o clasificare hemodinamică a infarctului miocardic. Ar exista astfel mai multe subgrupe (Massi şi Chatterjee — 483 —):

— Subgrupa I; inexistenţa unei suferinţe hemodinamice; prognosticul este în general bun.

— Subgrupa II; insuficienţa de pompă este expresia unei hipovolemii intravasculare rezultînd din vărsături, ingestie orală deficitară, diureză forţată sau o vasodilataţie reflexă inadecvată. Este indicată perfuzia de lichide.

— Subgrupa III cu indicele „stroke work" moderat deprimat.

— Subgrupa IV, care necesită reducerea presarcinii şi a impedanţei; în această subgrupă există o subdiviziune IV B cu insuficienţă de pompă foarte severă (bolnavii necesită stimulare inotropică sau mecanică asistată — de exemplu contrapulsia cu balon intraaortic).



Iată figurate aceste subgrupe în tabelul III.

Tabelul III

Subgrupa	*Semne clinice*	*Indicele „stroke work" G– M/m²*	*Presiunea de umplere a ventriculului sting (mm Hg)*	*Terapia*
I	Absente	⩾40	⩾15	Nu e necesară
II	Nu sau hipoperfuzie	<40	⩾15	Volum-expanderi
III	Stază pulmonară	>20	>15	Diuretice, venodilatatoare
IV A	Stază pulmonară; hipoperfuzie	10–20	>15	Arteriolo- și venodilatatoare
IV B	Șoc	⩽10	>15	— Venodilatatoare — Inotrope — Asistare mecanică

Așa cum am anticipat exploatarea hemodinamică a infarctului miocardic se manifestă prin alterarea timpilor sistolici (PEP, timpul de ejecție al ventriculului stîng, LVET și raportul PEP/LVET) și prin modificări ale unor măsurători ecocardiografice ale performanței ventriculului stîng (procentul schimbării diametrului axei mici — %DD —, rata de scurtare circumferențială — Vcf — și diametrul telediastolic). Cele mai importante modificări, trădînd disfuncția ventriculului stîng, au fost: raportul PEP/LVET și %DD. Anomaliile timpilor sistolici s-au corelat cu severitatea dispneei și oboseala, dar nu cu angina, nici cu prezența la auscultație (și fonocardiogramă) a zgomotelor III și IV și nici cu indicele cardiotoracic anormal. De asemenea corelarea nu s-a făcut cu localizarea infarctului, dar s-a făcut cu numărul infarctelor (Stock și colab. — 730 —).

Pentru o explorare corectă a funcționalității miocardice în infarctul miocardic sînt necesare, adesea, metode de investigație multiple (mecanocardiografie, ecocardiografie, angiografie nucleară, vectocardiografie). Această modalitate de explorare a permis lui Gherasim și colab. (278; 280) să afirme că fracția de ejecție oferă indicații de ordin prognostic și de atitudine în recuperarea infarctului miocardic acut.

Urmărirea timp de un an de zile a bolnavilor cu infarct miocardic explorați cu o zi înainte de părăsirea spitalului și la 6—14 luni de la externare a permis să se concluzioneze (70) că fracția de ejecție se corelează semnificativ cu complexitatea aritmiei ventriculare (în timpul unei monitorizări timp de 24 de ore). Un număr de 4 pacienți, din 45, au murit în decurs de un an și fiecare avea o fracție de ejecție mai mică de 35% la părăsirea spitalului, Se pare că la supraviețuitorii la un an fracția de ejecție nu s-a modificat semnificativ; la un număr de bolnavi la care fracția de ejecție la efort era >40% în exploatarea inițială, fracția de ejecție a evidențiat o creștere mică, dar semnificativă, în ultima explorare.

Scanned with OKEN Scanner

Pe aceeași linie a elucidării importanței modificărilor hemodinamice în evoluția infarctului miocardic acut se înscriu și cercetările făcute de Vlaicu, Olinic și colab. (791). Ei au constatat că indicii PEP/LVET și LVET/PCI sînt alterați în primele 4 zile ale bolii. După o săptămînă de la debut, acești indici se normalizează în formele necomplicate ale infarctului miocardic acut, dar rămîn patologici în formele complicate cu insuficiență cardiacă și aritmii.

În angina instabilă indicii alterați se corelează cu caracterul instabil al anginei pectorale; valorile PEP/LVET peste 0,4 se asociază cu evoluții severe, inclusiv reinfarctări grave.

Interesant este faptul că reacția timpilor sistolici în relație cu reacția generală a bolnavilor, în cursul mobilizării, demonstrează că la 1/2 din cazuri efortul de mobilizare provoacă modificări ale timpilor sistolici concordante cu reacția clinică.

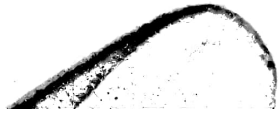
Este de remarcat faptul că deși clinic sau radiologic nu există semne de stază pulmonară, o presiune arterială crescută s-a constatat (Montero și colab. — 522 —) la 2/3 din pacienții cu infarct miocardic acut.

Diversitatea preocupărilor pentru studii hemodinamice la bolnavii cu infarct miocardic este așa de mare, încît, pentru a ilustra această afirmație, vom aminti pe scurt o lucrare, care a pornit de la constatarea că există, în perioada de postinfarct miocardic, morți subite prin folosirea dușului. Astfel s-a cuantificat consumul de oxigen și răspunsul hemodinamic la pacienți care au folosit: dușul, baia la pat și baia la cadă. Concluzia care s-a desprins din acest studiu (Johnston, Watt, Fletcher — 363 —) este că folosirea dușului a implicat un consum mai mare de oxigen, ca și un răspuns hemodinamic mai crescut, decît folosirea celorlalte două procedee de curățenie corporală.

Pentru a aprecia ameliorarea spontană a capacității aerobe între 3 și 11 săptămîni de la debutul unui infarct miocardic s-a executat un test de efort, limitat de simptome și s-a stabilit consumul de oxigen și anumiți indici hemodinamici (Savin, De Busk și colab. — 672 —). S-a semnalat o ameliorare spontană a capacității aerobe la infarctul miocardic necomplicat. Aceasta s-ar explica printr-o eficiență cardiorespiratorie crescută.

La bolnavii cu infarct miocardic în antecedente s-a studiat capacitatea funcțională a inimii pentru a se stabili dacă aceasta este afectată de localizarea infarctului. S-a practicat testul de efort la 651 pacienți, ca parte a unui studiu mai general „The National Exercise and Heart Disease Project". S-a consemnat o scădere a toleranței de efort cu 20% față de populația fără infarct miocardic. Performanța inimii (apreciată prin: consumul de oxigen, alura ventriculară, vîrful tensiunii diastolice și a celei sistolice, dublul produs), în funcție de localizarea infarctului, nu a evidențiat modificări semnificative (Wasserman și colab. — 803 —). Cercetările privind relaxarea sistolică paradoxală (diskinezia) au remarcat, totuși, o reducere mai importantă a funcționalității ventriculului stîng în localizarea anterioară a infarctului, care nu ar ține atît de sediul localizării cît de faptul că zona de necroză este mai extinsă în această localizare (516).

Cercetările întreprinse de noi (724) au căutat să exploreze funcționalitatea miocardică a ventriculului stîng utilizînd o metodă fizicală (determinarea timpilor sistolici) și una radiologică (stabilirea diametrelor globale și cavitare ale inimii prin teleradiografia cordului înainte și în timpul manevrei Valsalva). Au fost investigați, în afara unui grup normal, următoarele



Scanned with OKEN Scanner

loturi de pacienți: 1) bolnavi cu *angor pectoris*; 2) bolnavi cu infarct miocardic recent; 3) pacienți cu infarct miocardic vechi; 4) bolnavi cu hipertensiune arterială cu debit crescut; 5) pacienți cu hipertensiune arterială prin rezistență periferică crescută.

Rezultatele generale ale cercetării noastre s-au concretizat în următoarele:

— Creșterea volumului și presiunii telediastolice se evidențiază prin:

- alungirea PEP (la toate grupele studiate);
- creșterea diametrelor inimii (la toate grupele de bolnavi).

— Scăderea contractilității miocardice se traduce prin:

- scăderea LVET la bolnavii cu angor, infarct recent și hipertensiune arterială prin rezistență crescută;
- reducerea nesemnificativă a diametrelor inimii după Valsalva (la bolnavii cu infarct recent și hipertensiune arterială prin rezistență crescută).

Scăderea LVET la bolnavii cu angor și comportarea reducerii diametrelor în timpul probei Valsalva, denotă faptul că probele hemodinamice ar fi mai sensibile decît cele radiologice.

Ultimele noastre cercetări (571, 725) au urmărit modificările unor parametri hemodinamici în cursul evoluției hipertensiunii arteriale, în asociație sau nu cu cardiopatia ischemică. Au fost investigați 107 bolnavi (76 bărbați și 31 femei), avînd vîrsta medie de 50 de ani, în comparație cu un lot de 30 subiecți cu aparatul cardiovascular indemn.

Pentru hipertensiunea arterială esențială s-a folosit, pentru repartizarea bolnavilor în stadii, clasificarea OMS.

Astfel 74 de bolnavi au aparținut stadiului I, 15 stadiului II și 18 stadiului II în care hipertensiunea arterială este asociată cu cardiopatia ischemică. S-a folosit metoda fizicală cu formulele de corecție Weissler.

Bolnavii aparținînd stadiului I au avut o comportare eterogenă din punct de vedere hemodinamic și au fost împărțiți în 3 subgrupe (corespunzătoare unor stadii evolutive diferite):

a) cu debit cardiac normal (25 cazuri);

b) cu debit cardiac scăzut și raport Blumberger normal (35 cazuri);

c) cu debit cardiac scăzut și raport Blumberger scăzut (14 cazuri).

În subgrupa *a* s-au remarcat următoarele modificări: alungirea perioadei de mulare ($Q—S_1$) și ca urmare alungirea PEP și $Q—S_2$, creșterea TTI și a rezistenței periferice.

În subgrupa *b* se adaugă: scăderea indicelui sistolic și cardiac, alungirea perioadei de contracție izovolumetrică și scăderea LVER.

În subgrupa *c*, în care indicele Blumberger este scăzut (sub 2,5) și raportul Weissler e crescut (peste 0,40), apare evidentă și scăderea LVET (deci menținerea scăderii LVER).

Modificarea acestor parametri atestă o însemnată alterare a contracțiilor miocardice ale ventriculului stîng.

In stadiul II, caracterele hemodinamice sînt asemănătoare cu ale subgrupelor *b* și *c*.

Asocierea cardiopatiei ischemice la stadiul II al hipertensiunii arteriale remarcă aceleași modificări, dar mai accentuate în mod evident.

Rezultă că în subgrupele *b* și *c* ca și în stadiul II (asociat sau nu cu cardiopatia ischemică) nu mai apar alterări noi ale indicilor hemodinamici, ci

Scanned with OKEN Scanner

doar o accentuare a celor existente, demonstrînd o alterare progresivă a contractilităţii ventriculului stîng.

Se poate afirma că modificările cele mai persistente în cursul evoluţiei hipertensiunii arteriale sînt cele ale rezistenţei periferice şi ale indicelui tensiune-timp (TTI) la care se adaugă în primele faze modificări ale presarcinii şi ulterior ale postsarcinii.

Este de remarcat faptul că hipertensiunea arterială ascunde în primul ei stadiu, sub acelaşi aspect clinic şi electrocardiografic 3 forme de hipertensiune arterială diferite din punct de vedere hemodinamic. Cardiopatia ischemică accentuează disfuncţia ventriculară stîngă infraclinică şi ireversibilă a ultimelor două subgrupe din stadiul I.

Noi considerăm că stadiului I din clasificarea OMS a hipertensiunii arteriale i se pot ataşa cele 3 substadii hemodinamice descrise de noi. Importanţa depistării hipertensiunii arteriale, factor major de risc coronarian, în stadii incipiente, reversibile şi tratarea ei ar avea efecte benefice pentru profilaxia cardiopatiei ischemice.

Această trecere rapidă, totuşi, în revistă a preocupărilor actuale privind explorarea hemodinamică în cardiopatia ischemică este, considerăm noi, suficientă pentru a argumenta necesitatea utilizării ei în practică, prin diversele metode neinvazive intrate în uzul curent şi care se remarcă prin absoluta lor inocuitate.

F. PROGRESE PRIVIND SUPORTUL BIOCHIMIC ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

1. ROLUL TROMBOCITELOR, AL TROMBOXANULUI ŞI AL PROSTAGLANDINELOR

Implicarea trombocitelor în procesul de ateroscleroză coronariană este, la ora actuală, bine cunoscută.

O serie de cercetări experimentale şi clinice încearcă să stabilească impactul acestui element figurat al sîngelui cu factorii de risc, care favorizează procesul de ateroscleroză, cît şi cu elementele care precipită apariţia unor evenimente coronariene.

S-a demonstrat faptul că ar exista o dependenţă, mai mult sau mai puţin strictă, între supravieţuirea plachetară şi obiceiul de a fuma la tineri cu antecedente eredo-colaterale încărcate prin cardiopatie ischemică. S-a stabilit că persoane aparent normale, care fumau şi recunoşteau existenţa cardiopatiei ischemice printre ascendenţi aveau într-o proporţie de 56% o semiviaţă a trombocitelor (explorată prin Cr^{51}) scăzută. Proporţia acestui fenomen plachetar s-a consemnat numai la 14% din subiecţii de aceeaşi vîrstă, care nu fumau şi nu aveau antecedente eredo-colaterale patologice (268). La fumătorii care au abandonat fumatul, dipiridamolul sau aspirina au tins să normalizeze timpul de supravieţuire a trombocitelor.

În mod experimental pe cîini, Folts şi Bonebrate au demonstrat că fumul de ţigară sau nicotina injectată intravenos, în condiţiile unei stenoze coronariene provocate, induce odată cu reducerea fluxului sanguin în artera stenozată formarea trombusului plachetar. Un antagonist α-adrenergic, de tipul fentolaminei, este capabil să inhibe formarea exagerată a trombusului indus de fumul de ţigară sau de nicotină. Se poate presupune că şi la om

Scanned with OKEN Scanner

există un potențial al formării trombusului plachetar ocluziv în condițiile fumatului și a unui proces aterosclerotic coronarian.

La pacienții cu hiperlipoproteinemii s-a remarcat o scurtare a supraviețuirii plachetelor sanguine în tipurile III și IV—V. S-a avansat în acest fel ipoteza (Harker și Hazzard — 313 —) potrivit căreia aterogeneza la persoanele cu tipurile III—V de hiperlipoproteinemie poate fi asociată cu un proces de descuamare epitelială, iar tipul II a putînd provoca o leziune endotelială nedescuamativă.

În privința interacțiunii factorului plachetar cu hiperlipoproteinemiile dispunem de o lucrare românească (Scrobohaci și colab. — 687 —), care își propune să stabilească legătura dintre agregarea plachetară, factorul XIII plachetar și hiperlipoproteinemii. Factorul XIII plachetar a fost cuantificat ca factor XIII total și factor XIII disponibil. Factorul XIII plachetar total (care apare după distrugerea trombocitelor cu triton) a fost crescut în tipul II b și IV, iar factorul XIII disponibil (care se eliberează în timpul agregării plachetare indusă de trombină) a fost crescut în II b.

S-a căutat să se vadă dacă plăcile aterosclerotice coronariene pot să realizeze agregarea plachetară și s-a studiat comportarea trombocitelor în circulația coronariană în repaus și în timpul unui test de efort (realizat prin *pacing* atrial). S-a determinat concentrația plasmatică a serotoninei și a β-tromboglobinei în sinusul coronarian și în aortă, ca și conținutul acestor substanțe în trombocit. S-a evidențiat faptul că nu există o dezintegrare trombocitară măsurabilă în timpul trecerii trombocitelor prin vasele coronare sclerozate (Verheugt și colab. — 779 —).

Hiperfuncția plachetară poate constitui un factor de risc trombogen. Agregarea plachetară indusă de ADP și norepinefrină a fost semnificativ mai mare la fumători față de nefumători, sau la bolnavii cu arteriopatie periferică asociată cu cardiopatie ischemică, față de determinările arteriale exclusiv periferice (722).

Știut fiind faptul că în condiții fiziologice depunerea trombocitelor la nivelul leziunii vasculare este spontan reversibilă, s-a urmărit să se stabilească o metodologie, care să evidențieze posibilitatea persistenței trombilor plachetari și a formării de fibrină. Pentru Lüscher (465) această metodologie trebuie să evalueze: 1) factorii de coagulare circulatori, în special cei activatori; 2) inhibitorii sistemului de coagulare sanguină; 3) alterarea unor proprietăți ale trombocitelor circulante; 4) substanțele secretate de trombocitele alterate și detectate în plasmă; 5) factorii fibrinolitici; 6) substanțe care iau naștere din peretele vascular (prostaciclina etc.); 7) parametrii rheologici.

Incriminarea trombocitelor în evenimentele vasculare acute se explică prin procesul de adeziune, de agregare plachetară, de eliberare de constituenți din granulele trombocitare, de formare a tromboxanului A_2, de microembolizare și ocluzie vasculară plachetară. În moartea subită participarea trombocitară se explică prin formarea de agregate plachetare din trombocite cu sensibilitate crescută la stimularea catecolaminică și generare de tromboxan A_2 conducînd la aritmie ventriculară ischemică. În angina pectorală se presupune o dezagregare a microemboliilor și un vasospasm tranzitoriu. În infarctul miocardic s-ar realiza o ocluzie extensivă permanentă a vaselor mici sau stenozarea localizată prin vasospasm și extensia formării de trombus plachetar la locul îngroșării intimale (Harker și Ritchie — 314 —).

Scanned with OKEN Scanner

Agregarea plachetară se corelează, se pare, și cu efortul la pacienții cu boală coronariană. Ea diminuă după efort la bolnavii cu cardiopatie ischemică, spre deosebire de subiecții sănătoși la care valorile ei rămîn nemodificate (413).

În efortul acut (maximal și submaximal) se remarcă — potrivit constatărilor făcute de Orha, Apetrei și colab. (572) — atît la normali cît și la bolnavii cu antecedente de infarct miocardic o creștere a fibrinolizei, o scădere a adezivității plachetare și o mobilizare a lipidelor din depozite.

Un rol important în modificările de coagulabilitate îl joacă procesul de degranulare a trombocitelor în condițiile hiperlipemiei postprandiale (Dudea, Kifor — 207 —). În cursul degranulării s-a constatat că trombocitele eliberează o proteină bazică avînd o greutate moleculară mică și posedînd proprietatea de a declanșa o migrare și o proliferare a celulelor musculare netede. Migrarea acestor miocite se face din media arterelor în stratul subendotelial, unde proliferează și se încarcă cu colesterol, contribuind în acest fel la apariția ateromului. Potrivit opiniei autorilor trombocitopenia încetinește acest proces, iar aspirina mărește durata de viață a trombocitelor și limitează proliferarea celulară din pereții arteriali.

Prin cercetări personale Dudea și Kifor (207, 208) au demonstrat că lipidele care conțin acizi grași cu un număr mediu de atomi de carbon produc degranularea trombocitelor și agregarea lor. În acest fel se eliberează factori, care declanșează un proces de coagulare intravasculară diseminată și pun în libertate factorul mitogen trombocitar, care determină migrarea și proliferarea miocitelor în straturile subendoteliale.

Am amintit deja modul în care unii factori de risc cresc agregarea plachetară la bolnavii coronarieni. Printre acești factori de risc numim: fumatul, stresul psihic, efortul mare. Am arătat și situațiile în care dislipidemiile favorizează agregarea plachetară. Sînt totuși autori (543) care consideră că agregarea plachetară nu este în relație cu modificările lipidelor sanguine, deoarece deși valorile agregării au fost crescute, valorile medii ale colesterolemiei, trigliceridemiei și lipemiei totale nu au fost semnificativ diferite la bolnavii cu angină pectorală sau cu cardiopatie ischemică cronică nedureroasă.

Dudea, Kifor și colab. (208) au demonstrat că încărcarea cu lipide declanșează degranularea trombocitelor circulante și eliberarea factorului 3 trombocitar în plasma sanguină.

Adîncind această problemă Stăncioiu, Scrobohaci și colab. (723) au semnalat atît o hiperagregare plachetară cît și o creștere a activității agregante a serului în tipurile de hiperlipoproteinemie II și IV, pe cînd în infarctul miocardic acut hiperfuncția plachetară este intensă și prezentă în toate tipurile, inclusiv la normolipemici.

Cercetări făcute de Cucuianu și colab. (155) au stabilit că factorul XIII, stabilizator al fibrinei, este mult crescut la hiperlipemici și în special la cei cu hipertrigliceridemie (tipul II b și IV). Timpul de liză al cheagului de sînge diluat este întîrziat în special în cazurile de hipertrigliceridemie și creștere a prebetalipoproteinelor. Creșterea potențialului antifibrinolitic s-ar datora unei creșteri a sintezei de proteine hepatice, induse de accelerarea procesului de *turnover* al lipidelor.

S-au făcut studii vizînd să stabilească anomaliile plachetare în angina instabilă (350). Aceste studii au urmărit: numărarea granulelor dense, do-

zarea ADP cu evaluarea raportului ATP/ADP și a serotoniei intraplachetar și aprecierea aspectului morfologic al trombocitelor în microscopia electronică. Aceste modificări se concretizează prin următoarele: creșterea numărului mediu de granule, existența de trombocite cu granule de dimensiuni mari, diminuarea serotoniei și scăderea ADP intraplachetar.

Tot în angina instabilă s-au cercetat produșii plachetari circulanți. Beta-tromboglobina și factorul IV trombocitar au fost semnificativ crescute în probele sanguine obținute în timpul sau în decurs de 4 ore după episoadele de angină, dar au fost de regulă normale în timpul intervalelor de liniște. Autorii (Sobel, Salzman și colab. — 708 —) acestui studiu nu au găsit o corelație precisă cu angina a tromboxanului B_2 (care este crescut în timpul și imediat după criza de angor Prinzmetal) și nici fibrinopeptidului A.

Relativ recent (1981) s-a pus la punct o metodă radioimunologică de dozare a factorului IV trombocitar (Levine și colab.). Studiul efectuat pe 162 de pacienți cu cardiopatie ischemică a demonstrat:

— o creștere semnificativă a concentrației plasmatice a factorului IV trombocitar la pacienții cu cardiopatie ischemică documentată coronarografic față de cei cu coronarele normale;

— nu s-a putut corela concentrația plasmatică augmentată a acestui factor plachetar cu severitatea sau localizarea stenozei semnificative;

— nu s-a realizat o corelație a valorilor plasmatice ale factorului IV plachetar cu funcția ventriculară stîngă, colesterolemia sau tipul anginei;

— *bypass*-ul coronarian prin grefă de venă safenă nu a influențat concentrația plasmatică a acestui factor trombocitar timp de un an de la intervenția chirurgicală, dar tratamentul medical (Propranolol și nitrați) a redus această concentrație la un grup de pacienți, care nu au fost considerați ca indicați pentru revascularizarea miocardică chirurgicală.

În privința infarctului miocardic s-a dovedit (821) că efortul fizic reduce agregarea plachetară indusă de epinefrină, ceea ce ar reflecta o hiposensibilitate a α-receptorilor plachetari secundară efortului fizic.

Am evidențiat, considerăm, suficient intervenția sulfinpirazonei ca medicație de profilaxie a reinfarctării. Cercetările întreprinse (424) au demonstrat că sulfinpirazona (Anturanul) reduce răspunsul la epinefrină al trombocitului. Se consideră că și pe această cale folosirea drogului ar contribui la reducerea morții subite la pacienții care au prezentat un infarct miocardic acut.

Trombii plachetari și de fibrină au constituit procesul cardiac patologic principal la unii bolnavi tineri (sub 45 de ani), care au prezentat moarte subită coronariană și au fost examinați anatomopatologic (222).

Vorbind de importanța agregării plachetare în cardiopatia ischemică, este important să arătăm intervenția *prostaglandinelor* în lanțul patologic al acestei afecțiuni.

Smith, Araki și Lefer (707) amintesc că în mai 1980 Universitatea din Minnesota a găzduit „The Golden Jubilee International Congress" pentru a comemora 50 de ani de cînd George și Milred Burr au descoperit că acidul linoleic este un acid gras esențial și 47 de ani de cînd von Euler a descoperit prostaglandinele.

Se amintește, de asemenea, că se împlinesc 80 de ani de cînd Felix Hoffman a sintetizat aspirina și aproape 100 de ani de cînd Bizzozero a des-

Scanned with OKEN Scanner

coperit trombocitele și a demonstrat că ele aderă la o leziune arterială formînd un trombus.

În 1968 s-a evidențiat rolul inhibitor al aspirinei asupra agregării plachetare și în 1971 asupra sintezei de prostaglandine.

Inhibarea agregării prin anumite prostaglandine a fost comunicată în 1967, iar inducerea agregării prin prostaglandine s-a stabilit în 1973.

Eliberarea tromboxanului de către trombocite s-a stabilit în 1975. În 1976 a fost demonstrată capacitatea peretelui vascular de a sintetiza prostaciclina (care este un inhibant puternic al agregării plachetare și un vasodilatator în același timp). S-a constatat că tromboxanul A_2 este un puternic vasoconstrictor, care crește agregarea plachetară și provoacă necroza miocardică atunci cînd este injectat în arterele coronare.

O scurtă secvență a apariției prostaglandinelor și tromboxanului ni se pare interesantă.

Acidul arahidonic este eliberat din fosfolipidele din membrană sub acțiunea fosfolipazei A_2. El este transformat în prostaglandin-endoperoxizi (PGG_1 și PGA_2) sub influența endoperoxid-sintetazei. Această enzimă este inhibată de aspirină, Indometacin și o serie de alte droguri antiinflamatoare nesteroidiene. PGG_2 și PGH_2 sînt convertiți în prostaglandine, cu diferite efecte asupra trombocitelor și peretelui vascular, în funcție de locul la nivelul căruia are loc biosinteza lor. Transformarea în tromboxan A_2 apare în trombocite și în cantitate mai mică în peretele vascular; el este inhibat de imidazol.

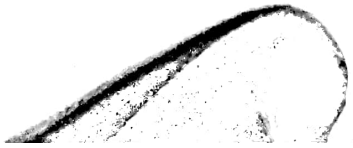
Prostaglandin-endoperoxizii provoacă agregarea plachetară. O acțiune vasoconstrictoare au: $PGF_{2\alpha}$ și tromboxanul A_2 (acesta provocînd în plus și agregare plachetară). O acțiune vasodilatatoare au: PGE_2 și PGI_2 (sau prostaciclina, care posedă — în plus — și un efect antiagregant plachetar). În sfîrșit, PGD_2 are exclusiv un rol de inhibare a agregării plachetare.

Se poate ușor desprinde din această sumară enumerare a efectelor acestor substanțe, cele care au rol favorizant (vasoconstricție și agregare plachetară) în producerea cardiopatiei ischemice și cele care se opun acesteia (prin vasodilatație și efect antiagregant plachetar).

Aspirina ar inhiba prostaglandin-endoperoxidsintetaza și, în felul acesta, ar preveni producerea consecutivă de tromboxan A_2, prostaciclină și alte prostaglandine. S-a vorbit de o acțiune a aspirinei în funcție de doză. Dacă foarte mulți autori consideră că dozele relativ mai mari de aspirină ar inhiba prostaciclina, Capurro și colab. (111) au arătat în mod experimental că dozele foarte mici de aspirină ar inhiba vasodilatația coronariană indusă de acidul arahidonic. La ora actuală se tinde a se crede că prostaciclina, la om, nu este inhibată de o doză de circa 375—400 mg pe zi, doză care se utilizează în scop profilactic.

Acidul arahidonic poate servi ca substrat metabolic miocardic. În infarctul experimental la cîini (prin ocluzia acută a unei artere coronare) s-a remarcat o fixare paralelă a acidului arahidonic marcat (cu H^3) cu cea a Thaliului^{201}, dar se pare că în hiperemia reactivă poststenotică există o mai netă fixare a acidului arahidonic (48).

S-a remarcat o creștere netă a tromboxanului A_2 (prin dozarea radioimunologică a produsului stabil — tromboxanul B_2 —) la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de revascularizare miocardică prin *bypass* aorto-coronarian prin grefă de venă safenă (174). În timpul *byass*-ului cardio-pulmo-



nar s-au remarcat și creșteri ale fibrinopeptidului A plasmatic (care este desprins din lanțurile Aα ale fibrinogenului de către fibrină.

Rolul protector al funcției și numărului trombocitelor sub efectul prostaciclinei a fost evidențiat într-un studiu dublu-orb, în timpul circulației extracorporeale de Fabiani și colab. În plus prostaciclina diminuează consumul de heparină.

S-a stabilit (în condiții experimentale) că acidul arahidonic și prostaglandinele ar activa receptorii din ventriculul stîng și ar conduce la un răspuns asemănător cu reflexul Bezold-Jarisch constînd în bradicardie și reducerea rezistenței periferice. Rezultă deci că prostaglandinele induc un reflex ventricular, care poate fi incriminat în modificările alurii ventriculare și ale tensiunii arteriale observate în timpul ischemiei miocardice (340).

Prin compararea pacienților cu angină pectorală cu subiecții sănătoși s-a arătat că, în timpul episodului dureros, malonildialdehida (care ar traduce sinteza tromboxanului A_2) este crescută, concomitent cu scăderea sensibilității plachetare la prostaciclină (501, 502).

S-a studiat impactul coronarodilatatorilor asupra sintezei *in vitro* a prostaglandinelor și a tromboxanului A_2 (Yasumi și Murao — 830 —). Nifedipina, dipiridamolul și papaverina au accelerat sinteza de PGI_2 (prostaciclină) și au împiedicat sinteza de tromboxan A_2 (în condițiile în care s-au folosit microsomi aortici de porc și trombocite de șobolan). În aceleași condiții experimentale diltiazemul și verapamilul nu au influențat sinteza de PGI_2 și tromboxan A_2. Dipiridamolul și papaverina au suprimat sinteza tromboxanului A_2 (cînd s-a încercat sintetizarea acestuia din acid arahidonic sau trombocite de șobolan). Sinteza PGI_2 nu a putut fi accelerată (cînd s-a urmărit sinteza PGI_2 din PGH_2 prin microsomi aortici de porc).

Dozarea imunologică a tromboxanului B_2 a arătat că acesta crește în timpul ischemiei miocardice indusă de *pacing* atrial putînd să altereze fluxul coronarian regional la pacienții cu stenoză coronariană semnificativă (>75%) demonstrată coronarografic. La 10 minute după *pacing* tromboxanul B_2 s-a întors la nivelurile dinaintea *pacing*-ului (442). La rezultate similare au ajuns și autorii japonezi (Kuzuya și colab. — 416 —) la pacienții cu angor de efort (cu coronarografie pozitivă) supuși la *pacing* atrial. Dacă la acești bolnavi s-au semnalat valori crescute ale tromboxanului B_2 la 12 din 18, la toți cei 11 subiecți cu angor Prinzmetal a existat o creștere semnificativă a acestei substanțe. Aceleași creșteri s-au semnalat atît în timpul crizelor spontane de variantă de *angor pectoris*, cît și în timpul testului pozitiv cu maleat de ergonovină.

Pentru unii cercetători dezvoltarea aterosclerozei ar fi însoțită de o deficiență de prostaciclină. La iepurii la care s-a obținut ateroscleroză (printr-o dietă de 1—5 luni cu colesterol 1% și oleu de măsline 3%) generarea de prostaciclină (în aortă, artere mezenterice, plămîni, inimă și rinichi) este redusă în proporție de 50—80%, în timp ce crește capacitatea de sintetizare a tromboxanului de către trombocitele sanguine. De aci naște ideea utilizării în terapie a prostaciclinei (2—10 ng/kg/min., în administrare intraarterială, timp de 72 ore) în arteritele aterosclerotice ale extremităților inferioare. Rezultatele par a fi încurajatoare (300).

Pe un model experimental la cîine s-a realizat, prin stimularea electrică a intimei arterei circumflexe stîngi, un trombus. Perfuzia cu prostaciclină s-a demonstrat a avea unele efecte hemodinamice (concretizate prin:

Scanned with OKEN Scanner

diminuarea presiunii arteriale medii, creşterea debitului cardiac), concomitent cu prevenirea trombozei coronariene (Romsen şi colab.).

Rezultate mai puţin încurajatoare au fost obţinute prin administrarea de prostaciclină în varianta de *angor pectoris* (Chierchio şi colab.). Cu toate efectele antiplachetare şi vasodilatatoare evidente, prostaciclina nu a afectat numărul, severitatea şi durata episoadelor ischemice spontane, datorate vasospasmului coronarian, la 5 pacienţi şi în spasmul indus prin ergonovină la 3 pacienţi. Autorii se întreabă dacă aceste rezultate contradictorii nu s-ar explica prin diferitele etiologii ale spasmului coronarian sau prin transformarea prostaciclinei exogene în metaboliţi necunoscuţi cu activităţi biologice diferite.

2. EXPLORAREA ENZIMOLOGICĂ ŞI IMUNOLOGICĂ — BENEFICII ŞI LIMITE

Aportul explorării enzimologice în stabilirea diagnosticului de infarct miocardic este esenţial şi se obişnuieşte frecvent să se vorbească de trepiedul (clinic, electrocardiografic şi enzimologic) pe baza căruia se edifică diagnosticul de accident coronarian acut.

Nu ne propunem în cele ce urmează să reamintim lucruri cunoscute privind determinările enzimatice în infarctul miocardic acut. Vom selecţiona dintr-o foarte bogată literatură cîteva date, care au atras mai frecvent atenţia lumii medicale în acest domeniu.

Nu vrem să ne referim la situaţiile în care simptomatologia clinică sau explorarea electrocardiografică sînt echivoce şi în care explorarea enzimologică, alături de alte date de laborator, pot fi concludente. Este dificil să apreciem, în unele situaţii, extinderea unui infarct miocardic acut, prezenţa unei recidive, survenirea unui infarct miocardic perioperator (în timpul unei angioplastii transluminale coronare percutante sau al unei revascularizări chirurgicale a miocardului). Salvarea miocardului ischemic, prin măsuri menite să prevină deteriorarea funcţională a miocardului, implică o evaluare cît mai aproape de realitate a dimensiunii infarctului miocardic şi acest lucru este azi posibil atît prin *mapping*-ul precordial cît şi (mai ales) prin determinările enzimatice.

Trei enzime se determină azi, în mod curent, ori de cîte ori considerăm că ne găsim în faţa unui infarct miocardic acut: lacticdehidrogenaza (LDH); creatinfosfokinaza (CPK) şi transaminaza glutamic-oxalacetică (GOT).

În opinia unor cercetători români preocupaţi de studiuli enzimelor şi izoenzimelor (Zamfirescu-Gheorghiu şi colab. — 836 —) în infarctul miocardic acut s-ar impune următorul program pentru investigaţii enzimologice: 1) determinarea CPK, LDH, α-hidroxi-butirat-dehidrogenaza (alfa-HBDH), GOT şi gama-glutamiltransferaza (GGTP); 2) determinarea raporturilor: α-HBDH/LDH, CPK/GOT, CPK/GGTP; 3) investigaţii ale miocardului specific, izoenzimele LDH (LDH_1, LDH_2) şi determinarea raporturilor subunităţilor H/M; de asemenea actualmente sînt în uz curent izoenzimele CPK-MB.

Evaluarea complexă a unui infarct miocardic acut se poate face (210) prin calculul coeficientului de regresie din variaţia vitezei de reacţie a LDH eliberată din miocard în funcţie de timp. Determinările calculate în primele 6—10 ore de la debutul necrozei miocardice sînt proporţionale cu extinderea

infarctului şi deci cu gravitatea bolii: se pot emite predicţii prognostice în funcţie de valoarea coeficientului de regresie (de exemplu în cazul în care ea a depăşit 30, bolnavii au sucombat în primele zile). Infarctul miocardic grav (conducînd la moarte prin şoc cardiogen sau insuficienţă cardiacă) avea o valoare medie a coeficientului de regresie de 47,48 mU/ml/oră, cel mediu de 12,68 mU/ml/oră, iar cel uşor de 8,15 mU/ml/oră (Kifor şi colab. — 385 —).

Urmărirea dinamică a LDH poate prilejui posibilitatea de a calcula activitatea totală, pe un anumit interval de timp, a LDH eliberate în sînge şi care este proporţională cu masa miocardică afectată.

Izoenzimele (LDH_1 şi LDH_5) permit diferenţieri între o creştere a activităţii enzimatice totale, determinată de evoluţia sau extinderea (recidiva) necrozei miocardice şi o creştere datorită lezării hepatice determinată de o insuficienţă cardiacă.

CPK-MB este, aşa cum am amintit deja, izoenzima foarte frecvent folosită azi în practica medicală. Valoarea ei diagnostică a fost demonstrată atît în infarctul experimental, cît şi la om (826). Ea se remarcă printr-o mai mare sensibilitate şi specificitate faţă de CPK. Se pare însă că există anumite limitări tehnice implicate în determinarea nivelului enzimei. Se ştie că proteinele contractile ale miofibrilei există, sub diferite forme moleculare, în diferite ţesuturi musculare. S-a imaginat o tehnică radioimunologică sensibilă pentru a măsura tropomiozina cardiacă umană la niveluri serice de 2 ng/ml. Niveluri crescute pot fi detectate în infarctul miocardic acut, în primele ore de la debut şi acestea sînt încă crescute la 72 de ore cînd multe niveluri enzimatice sînt revenite la normal (157). Dar asupra acestui lucru vom mai reveni.

Este ştiut că o serie de factori extracardiaci pot influenţa nivelul enzimelor în infarctul miocardic. Aceşti factori au fost analizaţi într-o lucrare anterioară a noastră. Este important să ştim că unele cardiotonice (de exemplu acetilstrofantina) pot conduce la o creştere a eliberării CPK în sînge, în special la bolnavii cu infarct miocardic acut, clasele funcţionale I şi II (773).

Izoenzima MB reprezintă 4,27% din activitatea totală a CPK-miocardului şi mai puţin de 3% din cea a muşchiului scheletal. La subiecţii normali activitatea plasmatică a MB este aproape nedetectabilă. În infarctul miocardic creşterea ei poate fi exprimată (conform opiniei lui Varat şi Mercer, citaţi de Fournier şi colab. — 254 —) în procentaje faţă de CPK totală a plasmei. Un raport MB/CPK totală egal sau mai mare de 4 indică, în mod obişnuit, o necroză miocardică recentă. O patologie extracardiacă sau una cardiacă (fără prezenţa unui infarct miocardic transmural) poate înregistra valori crescute ale CPK—MB. În comparaţie cu aceste circumstanţe se apreciază că existenţa unui infarct miocardic transmural poate fi admisă în cazul unui raport MB/CPK total >8,25% şi exclusă printr-un raport <3,9%.

Există la ora actuală preocupări pentru folosirea unor metode cît mai rapide în diagnosticul enzimologic al infarctului miocardic. Astfel Roberts şi Herman (643) au imaginat o nouă metodă de evaluare a MB—CPK folosind MB—CPK purificat şi antiser MB—CPK. Metoda radioimunologică este sensibilă, specifică şi mai rapidă decît cele folosite anterior.

Am amintit deja că în timpul diferitelor intervenţii chirurgicale, inclusiv revascularizarea chirurgicală a miocardului, există riscul unui infarct miocardic perioperator. Se apreciază însă că semnele electrocardiografice

Scanned with OKEN Scanner

(apariția undei Q de necroză) pot să subestimeze frecvența acestei complicații, iar creșterea enzimelor o pot supraevalua. Important este să cunoaștem și alți factori în afară de infarctul miocardic, care pot genera creșteri ale CPK-MB în timpul intervențiilor chirurgicale. În acest sens amintim observațiile făcute de Sethna și colab. (694) care au remarcat creșteri ale CPK-MB în afara semnelor electrocardiografice și scintigrafice (prin pirofosfat de tehnețiu[99]) de infarct miocardic, la bolnavi supuși unui *bypass* aorto-coronarian. Pentru a testa ipoteza că trauma chirurgicală a atriului și a aortei în timpul canulării pentru *bypass* cardiopulmonar poate să conducă la aceste creșteri ale CPK-MB, au fost biopsiate urechiușa atrială dreaptă și aorta în timpul operației și au fost studiate pentru CPK totală (tehnica Rosalki) și CPK-MB (cromatografia pe coloană). S-a constatat că: 1) atriul uman este o sursă bogată de CPK, iar proporția de CPK-MB este similară cu cea din ventricul (13%); 2) manipularea chirurgicală a atriului poate să determine creșteri ale CPK-MB la bolnavii în perioada de după *bypass*-ul aorto-coronarian și în absența unui infarct miocardic.

Uneori este important să se determine concentrația serică maximă a CPK [(CPK)mx]. Pe 121 pacienți internați cu diagnosticul de infarct miocardic acut Karassi, Macarie și Marinescu (378) au constatat un diagnostic electrocardiografic și enzimatic pozitiv pentru infarct miocardic acut la 73,3%, în timp ce 16,7% aveau traseul electrocardiografic negativ și determinările enzimologice pozitive, iar 10% aveau atît examenul electric cît și diagnosticul enzimatic negative. Creșterea CPK s-a înregistrat la 90% din pacienți iar media [(CPK)mx] a fost de 1 350 mU/l în primele 8—14 ore de la debutul durerii precordiale. Determinările CPK au avut o sensibilitate de 100% și o specificitate de 96%; GOT și LDH au prezentat o sensibilitate de 97% și o specificitate de 81%, iar examenul electrocardiografic a manifestat o sensibilitate de 89% și o specificitate de 100%. Se remarcă aportul [(CPK)mx] ca element de diagnostic precoce, în special în cazurile cu electrocardiografie negativă și clinică incertă și ca indicator prognostic pentru riscul apariției unor complicații grave și precoce (disritmii) în infarctul miocardic acut.

Tot mai numeroase sînt studiile experimentale și clinice, care încearcă să aprecieze extinderea unui infarct miocardic prin determinări enzimologice (în special CPK). Astfel, în infarctul experimental pe cîini, Swain și colab. (736) au făcut un studiu enzimologic și histologic constatînd, la un șir larg de infarcte, inexistența unei relații lineare între extinderea histologică și cea „enzimologică". Acest fenomen s-ar explica prin reducerea progresivă a eliberării CPK din regiunile cu fluxul sanguin sever redus.

Lucrările care tind să estimeze, enzimologic, dimensiunea infarctului miocardic sînt numeroase și vom selecționa numai cîteva dintre ele. Pornind de la această idee s-a căutat să se coreleze estimarea prin izotopi radioactivi (Thaliu[201]) a funcției ventriculului stîng cu determinările de CKP-MB. Se pare (Morison și colab. — 526 —) că nu există un paralelism perfect între aceste estimări. Se consideră că tehnicile izotopice pot constitui o metodă bună pentru aprecierea extinderii necrozei ventriculului stîng în timpul infarctului miocardic. Există totuși limitări în anumite cazuri, explicate de necroza care interesează și ventriculul drept sau de existența unui infarct miocardic în antecedente.

Scanned with OKEN Scanner

În legătură cu extinderea infarctului și nivelurile serice ale CPK s-a constatat, în condiții experimentale (135) că efectele imediate ale extinderii infarctului, prin reducerea fluxului sanguin, asupra activității CPK sînt în funcție de faptul dacă miocardul infarctat continuă să elimine CPK (la 6 ore și 12 ore după ocluzie) sau dacă eliberarea de CPK a fost completă (de exemplu la 18 ore). Efectele imediate ale extinderii infarctului au fost rezultatul perfuziei miocardului care este infarctat și continuă să elimine CPK și nu indică în mod necesar alterații în extinderea leziunii miocardice. Efectele întîrziate ale ocluziei coronariene asupra activității CPK au fost comparabile și au sugerat că alterațiile întîrziate și nu imediate în activitatea CPK reprezintă extinderea infarctului.

Extinderea infarctului miocardic la cîteva zile după episodul acut se consideră a fi rezultatul unei a doua unde de necroză după evenimentul ischemic inițial. Extinderea se poate manifesta clinic prin revenirea durerii precordiale, care se asociază cu modificări electrocardiografice și o nouă creștere a enzimelor miocardice. Rata extinderii miocardului nu este pe deplin stabilită. Pe baze clinice Rosati (citat de Rothkopf și colab. — 655 —) a constatat extinderea la 11—12% din cazurile de infarct miocardic acut. Apelîndu-se la *mapping* precordial și la determinarea CPK timp de 14 zile după infarct Reid și colab. au găsit o rată de extindere care gravitează în jur de 50%. Rothkopf și colab. (655) au determinat radioimunologic izoenzima CPK-MB la interval de 12 ore, timp de 14 zile de la debutul infarctului miocardic acut. Aceste determinări enzimatice sugerează faptul că extinderea infarctului miocardic apare mai frecvent decît am fi tentați s-o bănuim pe baza datelor clinice, dar rata extinderii poate fi mai mică decît cea consemnată prin *mapping*-ul precordial și valorile serice ale CPK.

Foarte interesante sînt cercetările care încearcă să coreleze, în infarctul miocardic acut, determinările în serie ale CPK cu indicii hemodinamici ai ventriculului stîng în vederea estimării dimensiunii infarctului (64). Din această corelare au putut fi identificate 4 constelații:

— Clasa A, cu: infarct mic și o bună stare funcțională apreciată hemodinamic; prognosticul a fost bun la această grupă.

— Clasa B, cu: infarct mare și alterare funcțională marcată a miocardului; 54% din pacienții acestei clase au decedat.

— Clasa C, cu: infarct mare, cu presiunea pulmonară telediastolică ușor crescută și indexul volumului-bătaie aproape normal.

— Clasa D, cu: infarct mic, dar cu presiunea pulmonară telediastolică ridicată și un index al volumului-bătaie moderat redus. La pacienții aparținînd acestei clase a apărut o incidență ridicată de reinfarctări.

O concluzie importantă a acestui interesant studiu este aceea că dimensiunea infarctului, așa cum reiese ea din determinările în serie ale CPK, nu poate fi folosită pentru a prezice mortalitatea sau un șoc cardiogen. Corelarea determinărilor enzimologice cu indicii hemodinamici, care monitorizează funcția de pompă a ventriculului stîng, răspunde însă acestor exigențe predictive.

Prognosticul pe termen scurt și pe termen lung în infarctul miocardic acut s-a căutat să se stabilească prin dozarea nivelului maxim al CPK și al aspartat-transaminazei (AST) determinată zilnic la 560 pacienți cu infarct miocardic, care au supraviețuit primei zile în spital.

Scanned with OKEN Scanner

Mortalitatea la un an după infarct a crescut de la 15,5% la 27,9% cînd nivelul maxim al CPK a depăşit de opt ori limita superioară a normalului, şi de la 13,1% la 34,8% cînd nivelul maxim al AST a depăşit de cinci ori limita superioară a normalului.

Mortalitatea tardivă, prin decompensare cardiacă, a fost de trei ori mai ridicată la pacienţii cu niveluri enzimatice crescute, dar numărul morţilor subite nu a fost afectat (759).

Cercetările imunologice, tot mai frecvente şi mai detaliate, au permis introducerea, în practica medicală, a unor metode de laborator care să susţină diagnosticul de laborator al infarctului miocardic, să aibă o specificitate convenabilă, să ofere date cît mai precoce şi să aprecieze cît mai fidel dimensiunea infarctului, extinderea sau recidiva lui.

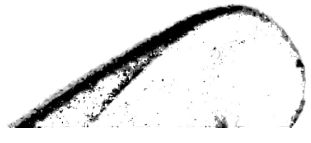
Există, în acest sens, o serie de cercetări referitoare la dozarea miozinei cardiace serice. Majoritatea cercetărilor sînt radioimunologice, ele putînd să detecteze cantităţi foarte mici în sînge (0,3 ng).

Mai puţin sensibilă, dar totuşi utilă, este evidenţierea mioglobinei prin reacţia de precipitare în inel *(ring test)* folosită de Zeană şi colab. (840) pentru diagnosticul imunologic în infarctul miocardic acut. Mioglobina a fost prezentă în peste 80% din serurile bolnavilor cu infarct miocardic acut. Cea mai precoce reacţie pozitivă observată a fost la o oră de la debutul accidentului coronarian acut, iar cele mai frecvente şi mai intense reacţii pozitive s-au semnalat între orele 2 şi 10 de la debutul afecţiunii. S-a remarcat faptul că intensitatea şi persistenţa mioglobinemiei sînt în relaţie proporţională cu mărimea infarctului. Evidenţierea imunoglobulinei în urină a dat rezultate uşor mai slabe.

S-au întreprins cercetări menite să determine concentraţia fragmentelor radioiodate ale anticorpului specific antimiozină [I^{125} — antimiozină $(Fab')_2$] în infarctul miocardic experimental la cîine (prin ligaturarea coronarei descendente anterioare stîngi). S-a administrat 1 milicurie $(Fab')_2$ i.v. la 4 ore după ligaturare. Cîinii au supravieţuit 48 de ore şi apoi inimile au fost excizate şi perfuzate cu clorură de trifeniltetrazolium 1% pentru evidenţierea infarctului. Studiile microautoradiografice (Khaw şi colab. — 384 —) au arătat o densitate maximă în regiunea de necroză miocardică maximă, demonstrînd specificitatea localizării $(Fab')_2$ pentru celule miocardice necrozate.

O metodă întrucîtva similară au folosit Kulkarry, Parkey şi colab. (412) înlocuind I^{125} $(Fab')_2$ cu I^{134} $(Fab')_2$ încercînd să testeze ipoteza potrivit căreia un anticorp împotriva mitocondriilor ficatului uman ar putea să identifice integritatea membranei celulare alterate în infarctele miocardice experimentale la cîine [prin ligatura proximală a descendentei anterioare stîngi timp de o oră, urmată de injectarea i.v. a 2 mg I^{131} $(Fab')_2$]. S-a constatat, prin sacrificarea cîinilor, că anticorpul antimitocondrial legat de I^{131} $(Fab')_2$ se concentrează în miocardul lezat ireversibil după infarctul miocardic experimental la cîine. Acest lucru s-a explicat prin expunerea membranelor mitocondriale la anticorpul antimitocondrial.

Azi se utilizează dozarea radioimunologică a fracţiunii miozinei cardiace cu lanţ uşor (I sau II) pentru a se aprecia punerea ei în libertate în infarctul miocardic acut. La cîini cu infarct miocardic experimental dozările făcute la 0, 2, 4, 6, 12 ore şi apoi zilnic pînă în ziua a şaptea s-au corelat cu dimensiunea infarctului (după sacrificarea cîinilor) apreciată prin colo-



Scanned with OKEN Scanner

rația albastru de nitrotetrazolium. S-a evidențiat, prin analiza regresivă, o corelație bună între dimensiunea infarctului și miozina cumulată în ser, în comparație cu CPK-MB. Spre deosebire de CPK, miozina din ser nu a variat în cazul unei dimensiuni mai mari a infarctului (832).

Metoda radioimunologică de detectare a lanțurilor ușoare ale miozinei umane cardiace, folosite de Katus și colab. (380) permite evidențierea unei concentrații de 3 ng/mg. Reactivitatea încrucișată cu lanțurile ușoare ale miozinei scheletale umane este în medie 25%. Pacienții fără infarct și fără injecții intramusculare au valori sensibil egale cu valorile normale din serul uman. În infarctul miocardic confirmat există niveluri semnificativ crescute (media 120 ng/ml). Detectarea infarctului miocardic s-ar face la fel de precoce ca și prin CPK; vîrful concentrației maxime apare între zilele 2—4, iar mioglobina este încă detectabilă și după 7 zile.

Pentru Yazaki, Nagai și Ueda (831) lanțurile ușoare I ale miozinei cardiace pot fi determinate în ser prin metoda radioimunologică la o concentrație minimă de 0,3 ng, iar reacțiile încrucișate cu anticorpii cu lanțuri ușoare ale mușchiului scheletal s-au consemnat în 8% din cazuri. Determinările în sînge s-au făcut la 4—6 ore timp de 24 ore și apoi odată pe zi, timp de 16 zile în infarctul miocardic acut. Miozina a apărut în sînge în concentrații crescute la 6 ore de la debutul infarctului, a atins un maxim (32—172 ng/ml) în zilele 2—3 și a mai fost prezentă încă și în ziua a 10-a (10—38 ng/ml). Se apreciază că determinarea lanțurilor ușoare (I) ale miozinei are o valoare diagnostică mare, atît prin precocitatea ei, cît și prin cuantificarea dimensiunii infarctului. Ea este utilă, în scop diagnostic, și pentru infarctele care se internează la cîteva zile de la debut.

Dozarea radioimunologică a lanțurilor ușoare ale mioglobinei oferă și posibilitatea aprecierii extinderii în infarctul miocardic. Pentru a crește acuratețea și specificitatea metodei radioimunologice s-a folosit un anticorp monoclonal hibrid care este capabil să facă diferențierea între lanțurile ușoare ale miozinei mușchiului cardiac și cele ale mușchiului scheletal (843).

Determinările mioglobinei serice au fost comparate, în infarctul miocardic acut, cu cele ale CPK și CK-MB urmărindu-se: timpul de apariție, timpul pînă la constatatea unei concentrații maxime și timpul de dispariție. Concentrația maximă a mioglobinei serice s-a înregistrat la 12 ore, a CPK la 22,5 ore și a CPK-MB la 21,8 ore. Revenirea la nivelurile normale a fost mai precoce în cazul mioglobinei față de CPK și CK-MB. Se conchide (554) că mioglobina serică apare precoce în evoluția infarctului miocardic acut, atinge o concentrație maximă mai repede față de CPK și CK-MB și dispare mai rapid.

În privința sensibilității mioglobinei în infarctul miocardic acut se apreciază că ea este maximă (100%), dar nu același lucru se poate spune despre specificitatea ei. Sînt o serie de situații în care se produce un traumatism muscular (cateterism stîng, coronarografie, șoc electric, injecții intramusculare) care pot să crească cifrele mioglobinei în absența unui accident coronarian acut. Sînt și afecțiuni cardiace necoronariene care pot crește mioglobinemia. Astfel se afirmă (61) că peste 50% din cazurile de pericardită se însoțesc de valori crescute ale mioglobinemiei. Într-o lucrare recentă Gherasim, Radu, Cinteză și colab. (282) folosind metoda hemaglutinării pasive pentru dozarea mioglobinei serice au remarcat o creștere importantă a ei în tulburările de ritm. Dealtfel și Dimitriu și colab. (194) au constatat,

Scanned with OKEN Scanner

la 6 din 15 pacienți cu aritmii, rezultate pozitive cînd au folosit anticorpi antifibră musculară netedă pentru diagnosticul infarctului miocardic acut.

Ca o concluzie generală desprindem utilitatea folosirii în diagnosticul serologic a unei „baterii" de teste enzimatice, accentuînd rolul preponderent al izoenzimei CPK-MB, al izoenzimelor LDH și, în același timp, importanța deosebită a dozării mioglobinemiei.

Din punct de vedere practic se consideră (C. Carp) că este util să se dozeze inițial SGOT, CPK și LDH, eventual mioglobinemia (dacă sînt condiții). Dacă tabloul chimic e neclar, dacă primele dozări sînt imprecise și nu se corelează cu clinica și cu datele electrocardiografice se vor doza, la 24 ore, izoenzimele CPK-MB și LDH, dacă bine înțeles laboratorul are posibilități în acest sens.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul IV

ACTUALITĂȚI ȘI PROGRESE ÎN TRATAMENTUL CARDIOPATIEI ISCHEMICE

A. VALOAREA ȘI INSUFICIENȚELE TRATAMENTULUI MEDICAL

1. GENERALITĂȚI

Cu ocazia împlinirii a 30 de ani de la înființarea Institutului american pentru studiul inimii, al plămînului și al sîngelui Richard Ross (654) a încercat să facă o succintă rememorare a progreselor înregistrate în acești ani în domeniul tratamentului medical al bolilor cardiovasculare. Interesantă ni se pare ideea autorului de a parcurge numerele publicate de *American Heart Journal* din 1948 pentru a expune „noutățile" semnalate în acel an privind patologia cardiovasculară. Balistocardiografia figurează ca o metodă nouă de investigație, alături de circulația colaterală în inima ischemică studiată de Myron Prinzmetal prin cinematografie color. În plus erau analizate unele manifestări clinice ale cardiopatiei ischemice.

În privința tratamentului infarctului miocardic se recomanda, în urmă cu 30 de ani, un repaus la pat de 6 săptămîni și 3 luni de inactivitate. Progresele înregistrate în ultimele 3 decenii în tratamentul infarctului miocardic s-ar concretiza, pe scurt, prin: posibilitatea reducerii dimensiunii infarctului miocardic, salvarea miocardului ischemic, mobilizarea precoce (în cazuri necomplicate după 7 zile), reabilitarea precoce, detectarea și controlul aritmiilor, posibilitatea de a prevedea și a controla precoce insuficiența cardiacă. Printre noile medicamente intrate în uz se semnalează o diversitate de diuretice, hipotensoarele, beta-blocantele și antiaritmicele.

Nu este în intenția noastră de a stabili anumite norme, care să codifice terapia în cardiopatia ischemică, pentru că sîntem convinși că tratamentul trebuie individualizat în fiecare caz. Dealtfel practica medicală demonstrează că aproape fiecare purtător al unei cardiopatii ischemice se remarcă prin anumite caracteristici, care îl particularizează. Parcurgerea diverselor procedee terapeutice în cadrul acestei lucrări oferă posibilitatea de a opera unele opțiuni legate de profilul clinic, hemodinamic, electrocardiografic, biochimic al fiecărui coronaropat, ca și de anumite tipare genetice sau de încărcătura individuală cu factorii de risc.

Ni se pare deci un element esențial, înainte de a stabili o atitudine terapeutică, fixarea unui diagnostic cu o acuratețe maximă. Dificultățile care se opun în calea edificării diagnosticului aparțin în egală măsură bolnavului și medicului, dar și celor ce încearcă să stabilească un cadru nosologic, legat de certe inconveniente de clasificare. În niște termeni mai simpli ni se pare esențial ca înainte de a trata să știm destul de bine ce tratăm. Numai aruncînd o lumină clară asupra a ceea ce tratăm vom face pasul următor, care trebuie să răspundă la întrebarea: cum tratăm?

Opinia noastră este că actuala clasificare (din 1979) a cardiopatiei ischemice oferă o bază de pornire pentru edificarea tratamentului, deși noi considerăm că ea nu acoperă în suficientă măsură realitatea diagnostică a cardiopatiei ischemice.

Tratamentul anginei stabile, de efort, este precedat de (așa cum am amintit) stabilirea unui diagnostic precis. Există foarte mulți autori (printre care și Glancy și Richter — 287 —) care consideră că angina de efort poate fi diagnosticată, de regulă, numai prin luarea unei anamneze corecte. Utilitatea probei de efort s-ar impune pentru: a confirma diagnosticul, a avea o evaluare obiectivă a limitei impuse de efort pacientului.

Coronografia ar deveni necesară în condițiile în care testul de efort se pozitivează la niveluri joase de efort. Există cazuri în care rezultatele coronografiei impun abandonarea tratamentului în favoarea practicării unei revascularizări chirurgicale a miocardului. În linii mari ideea tratamentului chirurgical ne-o poate sugera interesarea coronarei stîngi, a descendentei anterioare sau coafectarea mai multor vase.

Efortul permis de bolnav cu angor stabil trebuie să fie precedat de o investigație, care să stabilească la ce cantitate de efort apare durerea precordială. Este necesar ca bolnavul să remarce nu numai la cîte sute sau mii de metri apare criza angioasă la mers, ci și la ce ritm de mers.

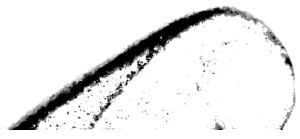
Deși nu există o unanimitate în ceea ce privește rolul efortului la coronarieni (fie cuantificat în centre speciale, fie sub formă de plimbare) asupra dezvoltării circulației colaterale, experiența demonstrează că bolnavii se simt mai bine, crește pragul alurii ventriculare și al tensiunii arteriale la care apare angina.

Factorii meteorologici, factorii psiho-emoționali, alimentația etc. pot precipita criza anginoasă și de ei se va ține seama în mod obligator. În general e bine ca efortul fizic (mers, plimbare) să fie prohibit după mesele luate de bolnav.

Odihna bolnavilor e recomandabilă mai degrabă într-un fotoliu decît în pat, deoarece s-a remarcat că în decubit dorsal cavitatea ventriculului stîng e mai mare și prin această creștere a volumului ventriculului stîng se caută să se explice azi apariția angorului de decubit.

Credem că este inutil să mai amintim necesitatea de a preveni bolnavii să evite anumite eforturi fizice sau psihice cunoscute de ei ca generîndu-le o criză anginoasă. Dacă acest lucru nu e posibil se va lua nitroglicerina în scop profilactic.

Combaterea durerii anginoase se realizează prin nitroglicerină. Am consacrat un subcapitol unor date actuale asupra acestui vechi agent terapeutic. Nitroglicerina trebuie prescrisă fără parcimoniozitate, deoarece acțiunea ei este de scurtă durată și nu dă obișnuință. Este recomandabil ca folosirea ei să se facă la cel mai mic disconfort, deoarece cu cît este utilizată



Scanned with OKEN Scanner

mai precoce cu atît durerea dispare mai uşor. Cefaleea remarcată de pacient, cu apariţia ei timpurie, atestă eficacitatea drogului. Să nu uităm un lucru, în aparenţă banal, şi anume că eficacitatea medicamentului scade, dacă nu e conservat în condiţii bune (ferit de căldură şi umezeală) şi dacă nu este reînnoit la 3—4 luni. Sîntem tentaţi, în cadrul unei nitroglicerine vechi sau prost conservate, să considerăm că un angor de efort s-a agravat, prin lipsa de răspuns la drog.

Relativ recent s-a reactualizat utilizarea unguentului cu nitroglicerină, care poate să conducă la încetarea durerii anginoase, chiar în cazurile rebele la aplicarea sublinguală a drogului.

Azi se folosesc tot mai frecvent nitraţii cu acţiune lungă. Dacă bolnavii devin asimptomatici prin folosirea blocanţilor beta-adrenergici folosirea nitraţilor se contraindică, cu toate că acţiunea acestor două tipuri de medicamente este complementară. Isosorbid-dinitratul poate fi folosit la fiecare 3—4 ore.

Blocanţii beta-adrenergici sînt deosebit de utili în angorul stabil. Nu vom insista asupra lor (vezi subcapitolul respectiv), dar vom semnala faptul că în opinia unor autori (Glancy şi Richter — 287 —) contraindicaţiile Propranololului (aproape singurul beta-blocant folosit în S.U.A.) au fost restrînse la: astmul bronşic, *sick sinus syndrome* şi blocul atrio- ventricular de gradul II sau III. Doza medie zilnică ar fi de 60—80 mg, repartizată în 3—4 prize. În lipsa unor semne de insuficienţă cardiacă o alară ventriculară în jur de 50 min nu trebuie să conducă la abandonarea medicamentului.

Experienţa noastră demonstrează eficacitatea Propranololului şi am putea să afirmăm că beta-blocantele cardioselective, mai mult sau mai puţin recente, nu ne-au dat rezultate mai bune.

Asocierea unei disfuncţii a ventriculului stîng, sau a unei insuficienţe cardiace patente, impune introducerea digitalei şi a diureticelor.

Combaterea factorilor de risc este obligatorie la bolnavii cu angor stabil şi în acest sens se recomandă: abandonarea fumatului, controlul hipertensiunii (cu medicamente care nu au repercusiuni negative asupra circulaţiei coronariene), scăderea greutăţii corporale. Corijarea sindromului dislipemic aduce beneficii coroniarianului, dar este utilă în scop profilactic.

Există, uneori, factori care precipită o criză anginoasă fie prin reducerea transportului de oxigen (de exemplu anemia), fie prin încetinirea fluxului sanguin (de exemplu disproteinemiile) sau prin creşterea consumului de oxigen (de exemplu tireotoxicoza). De aci decurge necesitatea asocierii unui tratament al acestor factori.

În cazurile în care durerea este rezistentă la tratamentul uzual, doza de Propranolol poate fi mărită (pînă la 120—360 mg). Dacă nici în acest fel nu se va influenţa durerea, se va avea în vedere practicarea unui *bypass* chirurgical aorto-coronarian. *Angina spontană*, realizînd varianta aşa-zisei „angine instabile" (sau „iminenţa de infarct" sau „sindromul intermediar") necesită internarea bolnavului în C.C.U. Potrivit noii clasificări a cardiopatiei ischemice angina instabilă poate fi expresia unui *angor de novo*, a unei angine agravate sau a unei angine spontane. În cadrul anginei spontane se include şi angina de tip Prinzmetal, dar noi considerăm, în acord cu alţi autori, că şi în cazul acestei variante de angină pot exista: forma *de novo*, forma secundară (similară cu angorul agravat) şi forma postinfarct miocardic.

Scanned with OKEN Scanner

Expresia electrocardiografică poate fi surprinsă în situații diferite (acces sau chiar repaus) sau poate fi provocată (testul de efort, testul cu malet de ergonovină).

În C.C.U. bolnavul respectă repausul la pat, primește oxigen și medicamentele recomandate. Este monitorizat permanent. Părăsirea C.C.U. se face în momentul în care durerile au dispărut. În general pentru atingerea acestui obiectiv sînt necesare 48 de ore. Ulterior bolnavului i se permite să stea într-un fotoliu, apoi să meargă în cameră, la toaletă, în mai puțin de o săptămînă.

Medicamentele recomandate sînt: nitroglicerina, care va fi înlocuită cu Mialgin (în cazul în care durerea nu a cedat la 2 tablete de nitroglicerină propranololul (se va administra dacă nu există contraindicații la drog) se va recomanda în doză de 10 mg la 6 ore, mărindu-se doza pînă la 80 mg pe zi (în cazul în care nu apar semne de insuficiență cardiacă).

Pot fi indicați și nitrați cu acțiune prelungită (Isosorbid dinitrat) la interval de 3 ore pînă ce dispare angina sau survine o hipotensiune arterială sau cefalee puternică.

Noi am obișnuit să administrăm Heparina (5 000 u la 6 ore), dacă nu există contraindicații pentru acest medicament.

Esențială este sedarea bolnavului printr-un tranchilizant (Diazepam) și un hipnotic (un barbituric).

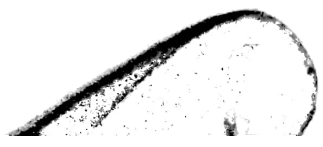
În varianta de *angor pectoris*, ca și în angorul instabil în general, rezultate bune dau inhibitorii de calciu (în primul rînd nifedipina). Efectul Verapamilului și al Diltiazemului a fost demonstrat prin testul de inducere a spasmului cu maleat de ergonovină (71 bis). În majoritatea cazurilor testul s-a negativat după administrarea de 360 mg zi Verapamil și 180 mg zi Diltiazem, timp de cel puțin 3 zile. Propranolul s-a dovedit că nici nu ar agrava, nici nu ar influența favorabil angina Prinzmetal, după unii autori.

Examenul coronarografic este indicat la bolnavii cu angor instabil. El poate fi temporizat dacă durerile au cedat în primele 48 de ore, sau poate fi făcut de urgență, dacă durerile nu au cedat. În acest ultim caz se are în vedere posibilitatea practicării de urgență a unui *bypass* chirurgical aorto-coronarian.

În angina Prinzmetal rebelă la tratament, revascularizarea chirurgicală a miocardului trebuie completată cu o plexectomie.

Printr-un tratament cu coronarodilatatoare, anticoagulante și aspirină s-au obținut efecte favorabile în 97% din cazuri la 300 pacienți cu angină instabilă internați în clinica medicală „Caritas" (Nicolaescu și colab. — 545 —). Numai 3% din bolnavi au evoluat spre infarct miocardic acut. La bolnavii cu infarct miocardic acut un studiu retrospectiv a constatat că în 35% din cazuri anamneza a constatat sindroame premonitorii, care sugerau tabloul clinic al unei angine instabile.

În privința infarctului miocardic acut există o unanimitate în ceea ce privește necesitatea internării sale de urgență într-o unitate de îngrijire a coronarienilor (C.C.U.) (537), care oferă posibilitatea monitorizării bolnavului și a stăpînirii tulburărilor de ritm. Nu intenționăm să expunem etapele și metodologia tratării infarctelor în C.C.U. Am expus deja, într-un subcapitol, noțiunea de „salvare a miocardului ischemic" și am amintit procedeele terapeutice folosite, atrăgînd atenția că există încă destule controverse în privința acestora. Posibilitatea de a diminua dimensiunea infarctului și de a



Scanned with OKEN Scanner

prezerva miocardul viabil (prin soluții „polarizante" GIK, corticoizi, propranolol, hialuronidază etc.) ni se pare interesantă, poate chiar „fascinantă" prin perspectiva de a preveni tulburările hemodinamice, pe care infarctul miocardic le poate genera.

O problemă care incită la discuții este aceea a atitudinii terapeutice prespitalicești, a utilității unităților mobile de îngrijire a coronarienilor. Cei ce dispun de o experiență mai mare privind folosirea acestor unități mobile ajung la concluzii foarte apropiate. Cobb și colab. (136) consideră că pacienții cu infarct miocardic acut observați în prima oră de la debutul simptomelor prezintă o mortalitate intraspitalicească mai mică decît cea predictibilă, dacă sînt tratați în prealabil într-o unitate de îngrijire intensivă mobilă. Reducerea mortalității s-a corelat cu scăderea deceselor prin șoc și insuficiență cardiacă. Pentru Wennerblom și Holmberg (816) aceste unități mobile produc o modestă reducerea a mortalității prespitalicești și o scădere semnificativă a mortalității spitalicești în infarctul miocardic.

Noi dispunem de o astfel de unitate mobilă, dar trebuie să recunoaștem că ea își dovedește utilitatea foarte rar. Bolnavii cu infarct miocardic acut, sau cu suspiciunea acestei afecțiuni, sînt aduși foarte repede în C.C.U. a spitalului nostru (uneori la 12—15 minute de la debutul durerii). Posibilitatea de a-i aduce foarte repede la spital îi face pe medicii din ambulator să se limiteze la tratamentul durerii și la administrarea de stropină (în caz de bradicardie semnificativă) sau xilină (în cazul tulburărilor de ritm). Această aducere rapidă la spital considerăm noi că a contribuit, în mod esențial, la scăderea mortalității intraspitalicești (8% pe un lot de 100 bolnavi). În rîndul populației generale unitățile mobile coronariene credem că își pot dovedi utilitatea.

2. SALVAREA MIOCARDULUI ISCHEMIC SAU PREZERVAREA MIOCARDULUI VIABIL IN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

O problemă de stringentă actualitate în terapia infarctului miocardic acut, atît pe plan teoretic cît mai ales practic, o reprezintă posibilitatea de a păstra, de a apăra, de „a salva" zona miocardică din preajma zonei de necroză. Mai mult decît atît imaginea unei terapii adecvate urmărește să realizeze o diminuare a dimensiunii infarctului miocardic, crescînd în acest fel șansele de supraviețuire ale bolnavului și ameliorînd, considerabil, prognosticul.

Menținerea viabilității celulare nu poate fi egală cu menținerea funcției miocardice în cordul ischemic (Scheuer, Cohen — 676 —). Un agent de tipul izoproterenolului poate să crească în mod tranzitoriu funcționalitatea miocardului (în condiții de ischemie sau hipoxie), dar acest fapt poate precipita lezarea ireversibilă a lui. Agenții farmacologici care inhibă contracția miocardului tind să crească rezistența celulară la hipoxie sau ischemie, avînd, prin aceasta, un rol benefic asupra viabilității miocardului.

În infarctul miocardic se creează, este știut, un dezechilibru major între necesitate și aport, dezechilibru ce poate fi corijat fie prin creșterea aportului (ameliorarea factorilor circulatori, interstițiali sau intracelulari), fie prin scăderea cererii (diminuarea încărcării mecanice a inimii sau a necesităților energetice exprimate prin nevoia de oxigen); uneori corijarea se realizează prin ambele mecanisme.

Scanned with OKEN Scanner

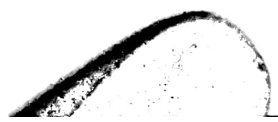
În infarctul de miocard atenția trebuie țintită asupra zonei dintre necroză și miocardul neinfarctat. Este important să știm cît de mare este această zonă și ce șanse există de prezervare a miocardului viabil. Detectarea acestei zone de graniță nu se poate face cu precizie. În condiții experimentale, la cîine, în primele 18 ore de la ocluzia unei artere coronare dimensiunea zonei centrale pare să crească demonstrînd existența unui proces dinamic, în care intervenția terapeutică poate deveni utilă. Opie (citat de Scheuer și Cohen —676 —) a demonstrat existența unui gradient radial, de la centru spre periferia zonei ischemice, a metaboliților de glucoză. Unii autori aruncă un dubiu asupra acestui gradient, ca și asupra unui gradient al fluxului sanguin. Un mic dubiu există și asupra unui gradient transmural (se consideră că fluxul endocardic este deprimat în mod sever în timpul ocluziei coronare, în timp ce fluxul epicardic este în mod semnificativ mult mai mare).

Se consideră că celulele miocardice devin ireversibil lezate cînd afectarea lor progresează spre necroză. Explicarea acestui fenomen s-ar putea concretiza prin (676): inhibarea metabolismului substratului, pierderea reglării volumului celular, acidoza intracelulară, insuficiența mitocondrială, inhibarea mecanismului de refacere celulară și eliberarea de enzime proteolitice și lipolitice. Pentru Jenninga fenomenul esențial l-ar construi creșterea permeabilității sarcolemiei, care conduce la pierderea controlului volumului celular. Celula este inundată cu calciu și mitocondriile sînt lezate ireversibil (prin depunerea calciului în ele). Unele leziuni ireversibile par să-și facă apariția la circa 20 de minute de ischemie importantă.

În privința interesării mitocondriilor Sordahl (710) afirmă că nu au fost descrise modificări în sistemul biochimic al lor, care să fie considerate drept cauză primară a disfuncției miocardice. Consecutiv infarctului miocardic acut disfuncția mitocondrială deprimă activitatea respiratorie (sinteza ATP, știut fiind faptul că fosforilarea oxidativă are loc la nivelul mitocondriilor) și are implicații asupra transportului calciului. Aceste modificări se asociază cu alterări privind integritatea structurală a membranelor mitocondriale (apar granule dense de electroni în matricea mitocondrială; aceste granule se unesc cu un material, în aparență proteiform, care în procesul ulterior de necroză și ischemie poate constitui locul unde are loc depunerea calciului). Concomitent are loc o edematiere a compartimentului intern al mitocondriei, matricea își pierde densitatea și asistăm la o disrupție a cristei și la formarea de granule electrodense. Foarte rapid (în 15 minute mai mult de 60%) are loc o diminuare a adeninnucleotidelor.

Alterările mitocondriale nu sînt consecința diminuării oxigenului, deoarece mitocondriile pot fi menținute în stare anaerobă un timp suficient de mare. Pentru sintetizarea ATP în mitocondrii substratul principal folosit este reprezentat de acizii grași liberi (AGL) care e necesar să fie transformați în esteri ai acil-coenzimei A (acil-CoA) înainte de a fi transportați în compartimentul intern al mitocondriilor. Cu toate că mitocondriile cardiace sînt capabile de o acumulare rapidă de calciu, rolul lor în metabolismul calciului miocardic este probabil acela al unui sistem tampon sau rezervor citosolic.

Calciul de transport legat de producerea de energie și sinteza de ATP intră în competiție în mitocondrii, pentru „depozitul înalt energetic". Controlul acestor procese nu este pe deplin elucidat. Sînt implicate o serie de elemente cum ar fi: acil CoA-transferazele, adenintranslocaza, sistemul



CPK-MB, canalele de influx și eflux ale calciului, localizate în interiorul membranei mitocondriale.

În privința sarcolemiei s-a emis (202) ideea unui „pool" major sarcolemal de Ca^{2+}. Eliberarea acestui „pool" de-a lungul sarcolemiei, printr-un proces de schimb Na^{+}—Ca^{2+} mediat de un cărăuș, pare posibilă, deși mecanismul exact, prin care influxul și efluxul de Ca^{2+} ar apărea de la o bătaie la alta, nu este în întregime clar. Ar fi important, potrivit concepției lui Drummond (202) să știm mai mult despre rolul posibil al reacțiilor de fosforilare-defosforilare, mediate de CAMP în modularea fluxului de Ca^{2+} prin sarcolemă.

În privința reticulului sarcoplasmic cardiac pompa de Ca^{2+} a acestuia arată asemănări cu pompa de Ca^{2+} a reticulului sarcoplasmic scheletal. Mecanismele de eliberare a calciului par a fi mai complexe în reticulul sarcoplasmatic cardiac decît cel scheletal. Una din cele mai importante funcții ale reticulului sarcoplasmatic cardiac ar fi acumularea activă a ionilor de Ca^{2+} în timpul relaxării. Rămîn însă o serie întreagă de locuri de clarificat, în special stabilirea funcțiilor unor proteine adiționale prezente în reticulul sarcoplasmic cardiac și determinarea rolului posibil al acestor proteine în reglarea fixării de Ca^{2+} și a eliberării de Ca^{2+} prin aceste membrane (Jones și Besch — 364 —).

Afectarea ireversibilă a miocardului în infarct ar fi dependentă de 2 factori esențiali (676): 1) diminuarea fosfatului înalt energetic și 2) o creștere a concentrației de H-ioni.

În condiții de hipoxie sau ischemie miocardică severe asistăm la o depleție importantă a ATP, al cărei grad și viteză nu se corelează perfect cu deprimarea funcției miocardice. În momentul de față știm că translocarea ATP din interiorul mitocondriei în citoplasmă și a ADP în mitocondrie poate fi împiedicată în miocardul ischemic. Această împiedicare se realizează prin esterii acil-CoA, care se pot acumula în ischemia miocardică. Blocarea translocării poate fi suprimată prin stimularea metabolismului acizilor grași prin intermediul l-carnitinei, conducînd la o reversiune parțială a disfuncției miocardice ischemice.

În condiții de hipoxie, în celula miocardică are loc o creștere marcată a glicolizei, cu o depleție secundară de glicogen. Accelerarea glicolizei conduce la producerea anaerobă crescută de ATP. Cu toată această creștere a ATP nu asistăm la compensarea diminuării lui. Acest fapt determină o creștere rapidă a H-ionilor. Acidoza care se constituie împreună cu acumularea de lactat, inhibă reacțiile lanțului glicolitic; glicoza este astfel diminuată, iar producerea de ATP este redusă.

Pentru majoritatea autorilor acidoza intracelulară este elementul esențial al dinamicii funcției contractile în timpul ischemiei și al inducerii procesului de moarte celulară.

Multă vreme s-a crezut că deprimarea miocardică în acidoză s-ar explica prin legarea calciului prin troponină, dar azi acest mecanism este părăsit și se consideră mai plauzibil ca acidoza să altereze atît funcția sarcolemiei cît și a reticulului sarcoplasmatic cardiac, așa cum am arătat anterior.

Pentru explicarea morții celulare s-a considerat că acidoza intracelulară poate să interfereze cu mai multe reacții enzimatice. Ea poate să activeze mai multe reacții biochimice, la care participă H-ionii (balanța NADH/NAD și lactat/piruvat). Acidoza poate altera în mod direct membranele.

Scanned with OKEN Scanner

Intervenţia enzimelor lizozomale proteolitice în timpul ischemiei poate conduce la distrugerea celulelor miocardice. Ele ar putea să distrugă membranele intracelulare. Alături de acestea enzimele lipolitice pot să acţioneze asupra fosfolipidelor pentru a provoca producerea de lizolecitină, care poate să rupă anumite membrane biologice. Scăderea ATP ar favoriza o creştere a susceptibilităţii anumitor membrane la acţiunea distructivă a enzimelor.

Nu se cunoaşte exact mecanismul morţii celulare, dar se pare că acidoza, eliberarea de enzime proteolitice şi lipolitice, activarea peptidelor distructive şi a altor compuşi şi scăderea ATP disponibil pot să conducă la pierderea integrităţii membranei, la schimbările ionice, la inundarea celulei cu calciu şi, în cele din urmă, la distrugerea funcţională a mitocondriei.

Rolul benefic al unităţilor de îngrijire a coronarienilor (C.C.U., „coronary care unit") s-a demonstrat prin stăpînirea tulburărilor de ritm, care s-a soldat cu o scădere a mortalităţii intraspitaliceşti (de la 25% la 15%). Afectarea hemodinamică în infarctul miocardic este mai puţin influenţată de terapie (sau poate de loc în şocul cardiogen). Se ştie că afectarea a 40% din masa miocardului ventricular stîng induce şocul cardiogen. Dacă 20% din această masă e alterată se poate instala insuficienţă cardiacă congestivă, situaţie care creşte (şi ea) proporţia mortalităţii. Rezultă de aci necesitatea de a dispune de unele studii recente pentru aprecierea dimensiunii infarctului miocardic, deoarece studii recente pentru limitarea dimensiunii infarctului miocardic au demonstrat că intervenţiile care se fac pot fi urmate de succes, dacă nu au trecut mai mult de 6 ore de la ocluzia descendentei anterioare stîngi la cîini (Untereker — 769 —).

Metodele de care dispunem la ora actuală privind *măsurarea leziunii ischemice şi a dimensiunii infarctului* pot fi grupate în: metode electrocardiografice şi enzimatice.

Braunwald, Maroko şi colab. (citaţi de 676) au folosit magnitudinea supradenivelării ST înregistrată cu electrozi epicardici sau precordiali şi au identificat o serie de agenţi farmacologici sau mecanici, care fie cresc fie diminuă zona de ischemie miocardică secundară ocluziei coronariene acute. Pentru Levken şi colab. supradenivelarea ST ar fi semnificativă numai cînd fluxul coronarian este scăzut sub 50%. Untereker (769) consideră că prin *mapping*-ul (cartografia) segmentului ST, suma supradenivelării ST măsurată la 15 minute după ocluzia arterei coronare la cîini se corelează bine cu extinderea afectării miocardice, determinată la 24 de ore pînă la cîteva zile mai tîrziu, prin colorаţii histochimice ale CPK şi tehnici electronmicroscopice. Se remarcă, în mod evident, faptul că datele obţinute la cîini nu pot fi extrapolate la om. La om infarctul miocardic survine pe mai multe vase afectate, pe cînd la cîine este interesant un singur vas.

Consecinţele terapeutice pot fi nocive dacă se administrează un medicament care reduce postsarcina, fără să se ţină cont de anatomia tuturor arterelor coronare.

Supradenivelarea ST (769) în ischemie este un eveniment electrofiziologic complex interesînd fluxul curent de la ţesutul anormal la cel normal în timpul diastolei (denivelarea segmentului T-Q) şi de la ţesutul normal la cel anormal în timpul sistolei (supradenivelarea ST). În studiile clinice cele mai detaliate ale *mapping*-ului precordial al ST, măsurătorile ST au fost obţinute la circa 6 ore după debutul durerii precordiale şi în primele 24 de ore s-a consemnat o scădere, în medie cu 20%, a acestui parametru.

Scanned with OKEN Scanner

Sînt autori care consideră că apariția la om, la 6 ore după debutul infarctului, a unei unde Q adînci și o diminuare a R constituie predictori mai buni ai afectării ischemice decît *mapping*-ul ST.

Indicii biochimiei și metabolici ai procesului de ischemie nu s-au corelat în mod semnificativ cu modificările ST secundare ocluziei coronariene. În inima ischemică de cîine se pare că producerea de lactat apare înaintea anomaliilor electrice. Karlsson (citat de 676) a remarcat la cîini, cărora li s-a practicat o ocluzie coronariană, concomitent cu supradenivelarea ST, o creștere a lactatului și o scădere a ATP și CPK în regiunile ischemice.

Nu trebuie să trecem cu vederea faptul că la om se poate constata o supradenivelare ST și în afara ischemiei.

Depleția de creatinfosfokinază (CKP) reprezintă a doua metodă pentru aprecierea dimensiunii infractului miocardic. Se știe că CPK se găsește în inimă, mușchiul scheletal, creier și tractul gastro-intestinal. S-a constatat că în infarctul miocardic cantitatea de CPK în inimă este invers proporțională cu dimensiunea infarctului. Eliberarea în sînge, din miocard, a CPK, depinde nu numai de extinderea și severitatea leziunii, dar și de rata de eliberare a enzimei din porțiunile subperfuzate ale miocardului și de posibila distrucție a CPK de către limfa din inimă și de sîngele venos. Infidelitatea determinării CPK în sînge se mai poate explica și prin eliberarea și de către mușchiul scheletal afectat sau alte organe care conțin această enzimă. Determinarea izoenzimei MB a CPK este mult mai precisă pentru aprecierea dimensiunii infarctului. Din determinările precoce ale MB-CPK, în primele 7 ore, se poate estima ultima dimensiune a infarctului miocardic.

O estimare a relațiilor dintre dimensiunea infarctului miocardic și valorile CPK-BM a fost făcută pe 321 pacienți dintr-o serie consecutivă de către Grande, Fischer și colab. folosind diferite metode matematice. La 22 de pacienți, care au decedat în spital, extinderea necrozei miocardice a fost stabilită prin autopsie.

Există o relație directă între valorile CPK-MB și dimensiunea infarctului miocardic, dar s-a stabilit că dacă depleția miocardică a izoenzimei este direct proporțională cu mărimea infarctului, recuperarea enzimei în plasmă este independentă de dimensiunile infarctului.

Vom, căuta ,în cele ce urmează, să facem o succintă expunere a *metodelor terapeutice* încercate sau folosite, cu scopul de a limita dimensiunile infarctului miocardic.

Aceste metode pot fi clasificate potrivit opiniei lui Scheuer și Cohen — 676 —) în 2 mari grupe în funcție de mecanismul fiziopatologic.

1. Metode care urmăresc să scadă necesarul de energie.
2. Metode care cresc aportul de energie.

Din prima categorie vom aminti:

Beta-blocantele. Există o experiență cu propranololul și practololul, care la animale au demonstrat o limitare a afectării miocardice. Se pare că efectul este bun dacă sînt aplicate în primele ore de la debutul infarctului. Experimental, pe cîinii cu infarct miocardic indus, Miura și colab. (518) au demonstrat rolul benefic al propranolului asupra limitării infarctului în funcție de momentul administrării. Efectul este invers proporțional cu timpul scurs de la ocluzia descendentei anterioare stîngi. Administrarea beta-blocantului la 6 ore nu mai influențează procesul de salvare al miocardului ischemic.

Scanned with OKEN Scanner

Tot în condițiile infarctului miocardic experimental la ciine s-a constatat (Peter Thomas și colab. — 594 —) că propranololul nu are influență asupra fluxului miocardic regional sau asupra depleției de CPK la 24 ore de la practicarea ocluziei coronariene.

Protecția miocardului în oprirea inimii de pisică, indusă prin procedee normotermice sau hipotermice, este mult ameliorată prin propranolol (Magee și colab. — 473 —) lucru deosebit de important în intervențiile chirurgicale, care reclamă oprirea cordului.

Reducerea zonei ischemice indusă de ocluzia coronariană acută și consecutiv a necrozei miocardice previne instalarea insuficienței cardiace, a șocului cardiogen. Pe loturi comparative Rogozea, Vintilă, Drăghici și Dindeal (650) au demonstrat rolul pozitiv al medicației beta-blocânte.

Dacă la soluțiile „polarizante" (20 u. insulină ordinară +55 mEq K^+ — sub formă de KCl — și 1 000 ml glucoză 10%) se adaugă 60 mg propranolol pe zi se constată (Dimitriu și colab. — 193 —), față de un alt lot cu infarct miocardic tratat convențional, rezultate mai bune exprimate prin: mortalitate mai redusă, o rată mai mică a tulburărilor de ritm, absența tulburărilor de conducere; o ușoară creștere a incidenței insuficienței cardiace (care a cedat repede la digitală și diuretice) s-a constatat la grupul GIK +propranolol; durata medie a repausului la pat și durata spitalizării au fost mai mici în grupul GIK+propranolol, iar șocul cardiogen a avut o incidență egală la ambele loturi.

Experimental s-a demonstrat că dimetil-propranololul reduce dimensiunile infarctului miocardic (prin apreciere electrocardiografică și enzimologică) dacă este administrat ca pretratament (Ku David și Lucchesi — 411 —).

Rezultate bune privind reducerea dimensiunii infarctului miocardic s-au obținut cu beta$_1$-blocantul Metoprol (Hjalmarson, Ariniego și colab. — 342 —, Herlitz și colab. — 334 —). Aceste rezultate depind de momentul aplicării (cît mai precoce) acestui drog și sînt estimate prin *mapping*-ul undelor Q și R și prin determinările enzimatice (izoenzimele LDH-1, LDH-2 și CPK-MB) la 6 ore.

Aceleași rezultate bune privind salvarea miocardului ischemic s-au obținut și cu alprenololul administrat la pacienții cu infarct miocardic acut în vîrstă pînă la 65 de ani, tratamentul fiind aplicat pînă la 12 ore de la debutul simptomelor (Jürgensen și colab. — 368 —);

Vasodilatatoarele. Ar diminua nevoile energetice prin reducerea postsarcinii și scăderea presarcinii. Presiunea diastolică a aortei poate fi scăzută la un nivel critic, care poate limita perfuzia coronariană și să crească ischemia subendocardică.

Shel și Sobel (citați de 769) au comunicat faptul că trimethapan-ul scade eliberarea CPK la pacienții cu hipertensiune arterială. Efectele nitroprusiatului de sodiu asupra magnitudinii segmentului ST sînt contradictorii.

Nitrații sînt folosiți pentru reducerea postsarcinii și pot provoca o redistribuire a fluxului sanguin în miocard, care în anumite circumstanțe ar putea fi favorabil, iar în altele nu.

Uneori reducerea postsarcinii poate induce o tahicardie reflexă cu creșterea nevoilor energetice.

Se pare că efectul nitroglicerinei este benefic asupra denivelării ST în absența unor modificări drastice ale tensiunii arteriale și a tahicardiei reflexe.

Scanned with OKEN Scanner

Digitala. Utilizîndu-se *mapping*-ul segmentului ST s-a demonstrat că digitala produce o creştere a dimensiunii infarctului miocardic acut, în cazul în care nu există o insuficienţă ventriculară stîngă. În caz de insuficienţă ventriculară stîngă clară sau insuficienţă cardiacă congestivă se va începe tratamentul cu diuretice, urmat de digitală pe cale parenterală, în doze mai mici (2/3 din cele obişnuite). Diureticele pot fi indicate şi în formele discrete de insuficienţă a ventriculului sting (C. Carp).

Terapia cu glucoză, insulină şi potasiu (GIK) („soluţia polarizantă" Sodi-Pallares). Rezultatele utilizării ei sînt controversate. S-a demonstrat că GIK reduce mortalitatea intraspitalicească în infarctul miocardic acut cu localizare anterioară. Rezultatele bune s-ar explica prin sporirea glicolizei anaerobe şi reducerea metabolismului aerob.

Creşterea AGL la animale induce o nevoie sporită în oxigen a miocardului şi deci o accentuare a leziunii. În timpul infarctului miocardic AGL sînt crescuţi. Terapia cu GIK reduce AGL circulanţi şi scade nevoile energetice ale miocardului. La animale s-a remarcat reducerea dimensiunii infarctului. GIK poate să determine o creştere a ATP glicolitic şi o scădere a acetil-CoA în celulă; prin aceasta se ameliorează activitatea adenin-nucleotid-translocazei. Potrivit opiniei lui Scheuer şi Cohen se pare că terapia cu GIK nu ar reduce dimensiunile infarctului miocardic.

Karassi (377) concepe infarctul miocardic ca un „model agresologic" cu multiple particularităţi şi adaugă la terapia „clasică" (repaus-oxigen-tranchilizante-antialgice) terapia metabolică complexă, care vizează corectarea sindromului catecolic indus de stres: „soluţii polarizante" (GIK)+antiagregante (coronaroprotectoare)+beta-blocante. Această terapie şi-a dovedit valabilitatea pe un mare număr de infarcte urmărite de-a lungul anilor.

Din a doua categorie de metode terapeutice (care cresc aportul de energie) notăm:

a) **Influenţarea circulaţiei colaterale.** Se consideră că vasele colaterale pot fi preformate (şi în acest caz îşi pot dovedi utilitatea imediat în accidentul coronarian acut) sau pot fi formate *de novo*. Există încă discuţii asupra circulaţiei colaterale, asupra existenţei sale. Dacă Schlesinger pe 1 000 de inimi normale examinate a găsit circulaţie colaterală numai la 10% metodele radiologice (cu latex, vinilite) au demonstrat-o ulterior aproape în 100% din cazuri. La bolnavii cu cardiopatie ischemică s-au pus în evidenţă vase colaterale, dar nu se ştie dacă ele sînt preformate sau consecutive afecţiunii şi în această ultimă circumstanţă nu se cunoaşte timpul care s-a scurs de la debutul infarctului miocardic şi apariţia acestei circulaţii colaterale. Nu există un consens asupra raportului dintre gradul de colateralizare şi funcţionalitatea miocardului, dar se apreciază că gradul colateralizării pare să reflecte severitatea cardiopatiei ischemice.

Ar exista, se pare (Eckstein, citat de 676) o concordanţă semnificativă între dezvoltarea colateralelor şi manifestările electrocardiografice ale ischemiei. Magnitudinea supradenivelării ST a fost semnificativ mai mică la animale cu anastomoze colaterale mai numeroase. S-a demonstrat, de asemenea, în mod experimental (pe animale) faptul că supravieţuirea după ocluzia coronariană acută se corelează cu gradul dezvoltării circulaţiei colaterale. În general, colateralele preformate pot limita atît ischemia miocardică, cît şi necroza. Pe cîini s-a putut observa că dimensiunea infarctului este mai mare cînd ocluzia coronariană e bruscă, decît atunci cînd ea se realizează în mod gradat.

Scanned with OKEN Scanner

La cîini s-a dovedit (Blumenthal și colab.) că administrarea intravenoasă de dipiridamol poate constitui un agent care să salveze miocardul ischemic. Deși efectele antiagregante plachetare și metabolice locale nu pot fi excluse, explicația salvării miocardului ischemic ar consta în creșterea fluxului sanguin în colaterale.

Recent (1982) s-au făcut studii experimentale folosind medicamentul Sq 14 225 adică inhibitorul enzimei de conversie a angiotensiunei (Captopril). Se pare că acest drog este activ în ceea ce privește reducerea dimensiunii infarctului la cîine după efectuarea ocluziei coronariene. Mecanismele prin care și-ar exercita acest efect ar fi: creșterea fluxului colateral în zona ischemică și reducerea postsarcinii (Ertl, Kloner, Wayne, Braunwald).

Fluxul coronarian prezintă modificări consecutive ocluziei acute a coronarelor. S-a constatat o dublare a fluxului coronarian la 5 minute după ocluzie. Se remarcă, de asemenea, o redistribuire internă a fluxului între epicard și endocard în favoarea ultimului; de aci rezultă necesitatea prezervării epicardului;

b) **Posibilitatea creșterii perfuziei miocardice.** Imposibilitatea de a restabili fluxul, consecutiv accidentului coronarian acut (fenomen cunoscut sub denumirea de „no reflow") s-a explicat prin prezența unui edem local cu o compresiune a microvascularizației.

Reducerea edemului celular și a compresiunii se poate realiza prin administrarea unui agent hiperosmotic, manitolul. La cîinii cu ischemie miocardică manitolul a realizat o creștere a circulației colaterale, a fluxului total coronarian și a contractilității miocardice, cu o scădere a magnitudinii supradenivelării ST și a extinderii necrozei miocardice.

Contrapulsia cu ajutorul balonului intraaortic (asociată eventual manitolului) ar putea diminua dimensiunea infarctului miocardic. Ea ar crește presiunea de perfuzie și ar scădea postsarcina.

Circulația asistată trebuie să îndeplinească două funcții: (1) să ajute ventriculul stîng în menținerea unei presiuni de perfuzie rezonabile și a unui debit cardiac corespunzător; (2) să crească aportul de oxigen și să reducă, în acest fel, mărimea zonei infarctate (Pennock și colab. — 567 —).

Braunwald (85) a estimat, la cîini, miocardul ischemic prin înregistrări electrocardiografice epicardice combinate cu determinări CPK, analiza histologică, histochimică și electronmicroscopică a mușchiului cardiac. În timp ce agenții inotropici au concurat la extinderea și creșterea severității ischemiei, contrapulsia intraaortică cu balon a crescut perfuzia zonelor de graniță prin vasele colaterale, în timp ce nevoile în oxigen ale miocardului s-au redus. Efecte benefice au demonstrat și alte procedee terapeutice: hialuronidaza, GIK, manitolul hipertonic, veninul de cobra, aprotiniul (un inhibitor al formării kalikreinei) și dozele masive de corticosteroizi. Potrivit constatărilor lui Braunwald, cantitatea de miocard care poate să fie salvată prin aceste procedee este substanțială și acest lucru este realizabil chiar la un anumit număr de ore după ocluzia coronariană.

În același scop, pornind de la considerente teoretice (favorizarea difuziunii moleculelor prin spațiul extracelular) a fost utilizată și hialuronidaza. Rolul ei în protecția miocardului a fost demonstrat la animalele cu infarct miocardic experimental, cînd este administrată înainte sau curînd după ligatura coronariană.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru Hofman și colab. (343) concluzia desprinsă în urma unui studiu experimental a fost că hialuronidaza ar întîrzia în mod semnificativ procesul de necroză.

Cercetările la om privind reducerea dimensiunii infarctului miocardic sub acțiunea hialuronidazei sînt puține. Într-o lucrare a lui Cairne și colab. efectuată pe 48 de pacienți cu infarct miocardic acut (fără tulburări de conducere sau insuficiență de pompă), în sistem dublu-orb, folosind determinările enzimatice (CK serică) s-a demonstrat lipsa de beneficiu a acestui tratament. Într-adevăr nu au existat diferențe semnificative între efectul hialuronidazei (500 u.i./kilocorp, i.v.) și cel dat de placebo.

În sfîrșit, o ultimă metodă terapeutică (aplicată din fericire) în toate cazurile de infarct miocardic este administrarea de oxigen. S-a remarcat faptul că o expunere la o concentrație de oxigen (100%) timp de o oră conduce la o scădere cu 16% a supradenivelării ST. Chiar în concentrație de 40% oxigenul pare a influența dimensiunea infarctului miocardic, limitîndu-i extinderea sau chiar diminuîndu-i dimensiunea;

c) creșterea formării de energie intracelulară și a energiei de transport. Formarea ATP în anaerobioză ar putea fi realizată fie prin stimularea nonoxidativă a reacțiilor mitocondriale, fie prin stimularea metabolismului glicolitic. În vederea atingerii acestui scop s-a recomandat folosirea GIK sau numai a glucozei hipertonice. Terapia ar acționa, în acest caz, și prin scăderea AGL (și deci și a nevoilor în O_2 ale miocardului) și prin facilitarea reacției adenin-nucleotid-translocazică. La cîini cu ischemie miocardică s-a constatat că inhibarea reacției adenin-nucleotid-translocazică este mai mică atunci cînd se administrează l-carnitină și leziunea miocardică pare ameliorată. Efectul l-carnitinei asupra dimensiunii infarctului, în sensul reducerii lui, nu pare a fi probat;

d) prevenirea afectării autolitice și inflamatorii a miocardului. Se folosesc în acest scop în primul rînd corticoizii, care inhibă leucotaxia și stabilizează membranele miocardice. Administrați la cîini, la 60 de minute după ocluzia coronariană, ar reduce supradenivelarea ST și necroza (lucru dovedit prin examene histologice). Nu se știe dacă acțiunea este similară și la om.

Kalter și colab. (371) au constatat că după administrarea de metilprednisolon, în infarctul miocardic acut, indexul cardiac crește, dar nu se înregistrează efecte specifice asupra presiunii parțiale a oxigenului la o saturație a hemoglobinei de 50%, asupra 2, 3-difosfogliceratului și asupra diferenței arterio-venoase în oxigen.

Veninul de cobra inhibă sistemul complementului și ar limita extinderea infarctului.

Protecția miocardului ischemic printr-un agent antiinflamator (Flurbiprofenul) a ocazionat lui Darsee și colab. (167) să conchidă, în urma unui studiu experimental, că: Flurbiprofenul administrat la 30 minute și 4 ore după ocluzie, este un agent puternic pentru reducerea dimensiunii infarctului.

Protecția miocardului ischemic prin ibuprofen nu s-a dovedit a fi o consecință a modificărilor fluxului colateral sau nevoilor în oxigen ale miocardului, ci a efectelor celulare și metabolice (Jugdutt — 367 —).

Cercetările experimentale și clinice ale lui Hjalmarson (341) au căutat să estimeze dimensiunea infarctului miocardic prin studiul curbelor enzimatice și prin *mapping*-ul precordial. În concluzie se apreciază că limitarea dimensiunii infarctului miocardic la om se poate realiza prin reducerea nevoilor

Scanned with OKEN Scanner

metabolice folosindu-se de agenți beta-blocanți sau vasodilatatoare (nitroglicerina sau nitroprusiatul). Ameliorarea fluxului sanguin coronarian și/sau a difuziunii substraturilor și metaboliților, prin intermediul hialuronidazei și a anticoagulantelor sugerează posibilitatea prezervării miocardului ischemic. Interesantă e concluzia autorului potrivit căreia administrarea unei soluții „polarizante" (GIK) sau a metilprednisolonului nu realizează la om (spre deosebire de animale) salvarea miocardului ischemic.

Rezultă că aceste modalități terapeutice, deși au suportul unor serioase studii experimentale, reclamă la om noi cercetări și noi observații, în special prospective.

3. NOILE VALENȚE ALE NITROGLICERINEI

Terapia cu nitroglicerină, utilizată pentru combaterea durerii anginoase, este cunoscută de peste 100 de ani. Relativ recent asistăm la o resuscitare a interesului pentru acest medicament, care este reconsiderat în ceea ce privește mecanismele sale de acțiune, căile de administrare și indicațiile terapeutice.

Ar fi poate suficient să afirmăm că nitroglicerina se conturează ca un important component al terapiei vasodilatatoare în insuficiența cardiacă congestivă. Complet contraindicată, pînă nu de mult, în tratamentul infarctului miocardic acut, ea își găsește locul, în anumite condiții, în arsenalul terapeutic al acestei afecțiuni.

Lucrări importante, experimentale și clinice, încearcă să stabilească în ce măsură nitroglicerina poate să contribuie la procesul de „salvare" a miocardului ischemic.

Astăzi știm că nitroglicerina poate fi administrată și sublingual și intravenos și (în unele circumstanțe) chiar intracoronarian.

Inconvenientul administrării sublinguale constă în acțiunea ei de scurtă durată (10—15 minute), deoarece este repede inactivată în ficat și de către sucurile digestive. Pentru combaterea acestui neajuns cercetările întreprinse pentru prelungirea acțiunii nitroglicerinei au urmat următoarele căi (Abaza — 1 —):

— modificarea moleculei trinitrinei (s-au obținut derivații radicali NO_2: tetranitratul de eritritil, tetranitratul de pentaeritritil, isosorbid dinitrat, hexanitratul de manitol etc.); acțiunea acestor medicamente durează 3—4 ore;

— obținerea de preparate galenice care, fără să modifice formula chimică, eliberează în mod lent (8—12 ore) principiul activ.

În acest sens s-au obținut preparate care conțin 2,5 mg substanță activă dar ele nu își demonstrează eficacitatea dacă nu se repetă de mai multe ori pe zi. În ultimii ani există o nitroglicerină retard, care conține 6,5 mg pe gelulă (preparatul se numește Corditrine) și care are o acțiune de cel puțin 8 ore.

Cîteva date în legătură cu aceste preparate retard ni se par interesante și încercăm să le facem cunoscute, folosind experiența altor autori (Abaza — 1 —).

Preparatele de nitroglicerină retard se prezintă sub formă de gelule care conțin sute de microgranule cronodializate, care favorizează o eliberare treptată a substanței active. În privința medicamentului Corditrine, eliberarea

de nitroglicerină se face astfel: 30% (la sfîrșitul primei ore); 75% (la sfîrșitul celei de a patra ore) și 80% (la sfîrșitul celei de a opta ore). O administrare la 8 ore oferă deci o protecție totală împotriva durerii.

Multă vreme s-a considerat că nitroglicerina are o acțiune directă vasodilatatoare coronariană, apoi această acțiune a fost negată, pentru ca relativ recent ea să fie din nou susținută.

Controlul eficacității nitroglicerinei se poate face actualmente mult mai bine, deoarece dispunem de posibilitatea de a doza nivelul sanguin al drogului. Se folosește extracția cu hexan și analiza cromatografică cu gaz lichid. Administrînd sublingual 0,6 mg nitroglicerină la 10 subiecți normali, Armstrong și colab. (15) au constatat: apariția în sînge a nitroglicerinei la 0,5 minute; constatarea unei concentrații maxime ($2{,}3 \pm 0{,}36$ ng/ml) la 2 minute; diminuarea cu 50% a concentrației maxime la 7,5 minute; detectarea de abia posibilă la 20 minute. Aceste niveluri sanguine au fost paralele cu modificările alurii ventriculare și ale tensiunii arteriale sistolice.

Un studiu experimental, făcut pe cîini, al efectului coronarian al nitroglicerinei și al nitroprusiatului de sodiu a permis (Macho și Vatner) să se constate că în timp ce nitroglicerina induce o dilatare semnificativ mai mică a vaselor coronare mici, ea exercită efecte semnificative mai mari și de durată mai lungă pe arterele coronare mari.

La pacienții cu infarct miocardic recent administrarea intravenoasă de nitroglicerină scade în mod semnificativ tensiunea arterială, dar modificările alurii ventriculare nu sînt semnificative. Folosirea dozării nitroglicerinei în sînge poate să optimizeze terapia cu nitroglicerină, cînd sînt folosite metode diverse (Wei și Reid — 810 —).

Revenind la preparatele retard de nitroglicerină notăm posibilitățile de care dispunem pentru a demonstra acțiunea prelungită a lor. Acțiunea vasodilatatoare periferică prelungită poate fi dovedită prin rheografie și pletismografie, ca și prin termometrie cutanată. Nivelurile serice pot fi monitorizate prin folosirea metodei de dozare deja amintită. Se pot evidenția modificări favorabile și durabile ale parametrilor hemodinamici: prin apexogramă și mecanograme. Consecințele favorabile de ordin hemodinamic se concretizează prin următoarele: scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng pentru cel puțin 4 ore; existența unei presiuni sistolice și diastolice foarte mari în artera pulmonară la 4 ore și persistența ei pînă la 6 ore; presiunea diastolică a ventriculului stîng scade începînd cu minutul 45 și se prelungește în platou 4—5 ore; presiunea venoasă centrală diminuă și această diminuare se menține timp de 12 ore; fluxul sanguin miocardic crește (în mod practic se dublează); dimensiunile cavităților ventriculului stîng, apreciate ecocardiografic, scad. Făcînd o comparație a consecințelor hemodinamice ale nitroglicerinei retard față de cea obișnuită unii autori apreciază că prima ar diminua atît presiunea cît și postsarcina (a doua numai presarcina); prima (spre deosebire de a doua) nu modifică tensiunea arterială și nu provoacă tahicardie reflexă.

Calea de administrare a nitraților cu acțiune prelungită este importantă și cercetările efectuate în acest sens sînt deosebit de interesante.

Căile de injectare intracoronariană și intrafemurală dau efecte hemodinamice și coronariere identice din primul minut. Asistăm la un punct maxim al acțiunii situat între 2 și 4 minute, dar care continuă peste 10 minute. În administrarea intrafemurală presiunea sistolică diminuă mai repede. Admi-

Scanned with OKEN Scanner

nistrat intracoronarian isosorbiddinitratul provoacă o dilatare coronariană care survine înaintea efectelor hemodinamice periferice, ceea ce pledează pentru injectarea intracoronariană a acestui drog pentru dizolvarea spasmului indus de ergonovină (Lablanche şi colab.).

Impactul preparatului retard asupra modificărilor electrocardiografice se poate constata atît asupra manifestărilor ischemice din repaus, dar şi asupra celor decelate de efort, la circa 4—6 ore de la administrarea medicamentului.

Pe plan clinic se remarcă o reducere cu cel puţin 50% a numărului de crize dureroase anginoase, o spaţiere netă a survenirii acceselor anginoase şi o ameliorare semnificativă a toleranţei la efort (alungirea duratei testului de efort cu 49%).

Cefaleea reprezintă singurul efect secundar. Uşurînd în mod considerabil munca inimii drogul este folosit (în administrare intravenoasă sau sublinguală) şi în insuficienţa cardiacă acută, care survine fie izolat, fie acompaniind un infarct miocardic.

Funcţionalitatea ventriculului a fost apreciată în repaus, în timpul acceselor de angor spontan şi după terapia cu nitroglicerină aplicată sublingual (697). Bolnavii coronarieni la care s-au făcut aceste investigaţii aveau o cardiopatie ischemică verificată coronarografic, cu stenoze coronariene semnificative interesînd 2 sau 3 vase. S-a remarcat o denivelare ST la toţi pacienţii investigaţi, în timpul accesului. S-a constatat, în timpul durerii spontane, o creştere semnificativă a presiunii telediastolice a ventriculului stîng, a volumului telediastolic al ventriculului stîng şi o scădere a indicelui bătaie şi a fracţiei de ejecţie. De asemenea s-au evidenţiat noi zone diskinetice ale peretelui ventricular sau extinderea unora deja existente. Nitroglicerina a restabilit funcţia globală şi regională a ventriculului stîng. În general modificările electrocardiografice (denivelarea ST) s-au corelat cu modificările presiunii telediastolice a ventriculului stîng şi ale volumului telediastolic al ventriculului stîng.

Identificarea alterării reversibile a funcţiei ventriculului stîng în cardiopatia ischemică poate fi realizată prin nitroglicerină şi prin potenţare postextrasistolică. Studiile făcute în acest sens (Canepa-Anson şi colab. — 110 —) au concluzionat că: nitroglicerina este mai eficace decît potenţarea postextrasistolică în aprecierea reversibilităţii potenţiale a funcţiei anormale a ventriculului stîng; în timp ce potenţarea postextrasistolică augmentează mişcarea sistolică a peretelui ventricular stîng (şi ischemic şi normal), nitroglicerina îşi evidenţiază efectul maximal în zona ischemică.

Am amintit deja, ca o noutate, folosirea intravenoasă a nitroglicerinei în infarctul miocardic acut. Dispunem la ora actuală de o serie întreagă de studii experimentale şi clinice în acest sens. Din păcate nu toate rezultatele sînt consonante.

Pentru Bussman şi colab. (102) administrarea intravenoasă precoce a nitroglicerinei în infarctul miocardic acut ar reduce dimensiunea acestuia (prin aprecierea curbelor enzimatice CPK şi mai ales CPK-MB). Într-o cercetare ulterioară aceiaşi autori ajung la concluzii similare şi în cazul în care perfuzia de nitroglicerină se aplică precoce (pînă la 8 ore de la debutul infarctului miocardic acut) şi în cazul în care se aplică după 8 ore (în medie 12,8 ore) (Bussman, Wolff-Dirk şi colab. — 103 —). Cercetările experimentale, pe cîini, ale lui Fukuyama şi colab. (263) au demonstrat că, în ciuda creşterii fluxului coro-

Scanned with OKEN Scanner

narian subendocardic, administrarea intravenoasă prelungită a nitroglicerinei nu a scăzut dimensiunea infarctului miocardic, dar se pare că poate să suprime spasmul coronarian.

Semnele electrocardiografice atestînd o extindere a necrozei au diminuat considerabil în condițiile perfuziei prelungite cu nitroglicerină în infarctul miocardic acut, iar mortalitatea în infarctul miocardic însoțit de deteriorare funcțională a ventriculului stîng a avut o rată mai redusă cînd s-a recurs la nitroglicerină intravenos (Chice și colab. — 126 —).

Se pare că efectul analgezic al perfuziei cu nitroglicerină în infarctul miocardic acut nu a putut fi evidențiat, dar activitatea ectopică ventriculară ar crește (în contrast cu ceea ce a constatat Bussman și colab. — 102 —) în ciuda absenței hipotensiunii și tahicardiei (Bowen — 82 —). Potrivit constatărilor făcute de Reidfart și colab. (624) nitroglicerina în perfuzie reduce semnificativ aritmia în infarctul miocardic acut.

Discordanțele privind efectul nitroglicerinei asupra dimensiunii infarctului miocardic se verifică și în cercetările întreprinse de Jugdutt și colab. (366) la animale cu infarct miocardic acut experimental, care au beneficiat de aplicarea intravenoasă a nitroglicerinei. Dispunînd și de date anatomopatologice autorii au certificat rolul de protecție al nitroglicerinei asupra miocardului ischemic. Această protecție nu depinde de scăderea cererii de oxigen miocardic, ci mai degrabă de o creștere a fluxului colateral rezultînd din acțiunea vasodilatatoare a nitroglicerinei pe patul coronar.

Dificultatea tratamentului în angina instabilă a impus administrarea intravenoasă a nitroglicerinei. Page, Gateau și colab. au supus acestui tratament 67 pacienți etichetați ca purtători ai unui angor instabil sever (definit prin existența unor crize anginoase spontane prelungite, însoțite de modificări electrocardiografice). La 21 de bolnavi din acest lot s-a conchis la existența unui angor Prinzmetal; 20 de pacienți aveau antecedente de infarct miocardic și 5 prezentau o insuficiență cardiacă. Doza medie de nitroglicerină era de $43,59 \pm 17,13$ mg/zi, administrată timp de $7,4 \pm 4,2$ zile. În 95,5% din cazuri s-au obținut ameliorări, iar 62,7% din bolnavi au devenit asimptomatici. Numărul crizelor anginoase pe bolnav a scăzut de la $9,83 \pm 7,6$ la $1,2 \pm 2,45$.

De semnalat este faptul că nici un bolnav nu a evoluat spre infarct miocardic în timpul perfuziei cu nitroglicerină.

Există situații în care nitroglicerina se introduce intracoronarian și reprezintă un gest terapeutic *in extremis*. A fost apreciată funcționalitatea miocardului, în asemenea circumstanțe de administrare a drogului la coronaropați, și s-a constatat (Hood și colab. — 348 —): o creștere cu 22% a calibrului descendentei anterioare stîngi, o mică dar semnificativă și tranzitorie creștere a alurii ventriculare, o creștere mai susținută a raportului dP/dt maximal; nu s-au semnalat modificări privind funcția sistolică și diastolică a ventriculului stîng, sugerîndu-se faptul că acțiunile majore ale drogului se exercită în mod indirect.

Se știe că spasmul coronarian surprins electrocardiografic și/sau coronarografic răspunde, de obicei, bine la administrarea sublinguală de nitroglicerină. Există însă situații în care el este refractar la acest mod de administrare.

Pepino, Feldman și Conti au comunicat 4 cazuri la care spasmul a apărut spontan și 1 caz după 0,05 mg ergonovină. În aceste situații nitroglicerina administrată sublingual a fost ineficace. Introducerea ei intracoronarian (în

Scanned with OKEN Scanner

doze de 25—100 μg) a condus prompt la dizolvarea spasmului și la reopacifierea vasului interesat de spasm.

S-a urmărit evaluarea efectelor nitroglicerinei și ale hipertensiunii arteriale (induse de fenilefrină) asupra fluxului regional miocardic la câini cu ocluzie acută a arterei circumflexe stîngi. S-au avut în vedere diferitele zone miocardice: zona neischemică, zona ischemică și granița dintre zona ischemică și cea perfuzată. S-a constatat (Bache — 23 —) că atît nitroglicerina cît și fenilefrina au crescut fluxul sanguin miocardic în zona centrală ischemică; nitroglicerina a scăzut semnificativ rezistența sistemului vascular colateral, în timp ce fluxul crescut indus de fenilefrină a fost explicat prin presiunea arterială crescută, fără modificări în rezistența vasculară colaterală. Repartiția fluxului sanguin crescut a fost diferită: cel crescut ca urmare a acțiunii nitroglicerinei a fost dirijat preferențial spre zona subendocardică, în timp ce fluxul crescut prin fenilefrină a fost îndreptat exclusiv zonei subepicardice.

O tot mai largă răspîndire în practica medicală curentă o au nitrații cu acțiune lentă. Folosirea lor se face în egală măsură pentru controlarea durerii în cardiopatia ischemică și ca medicație vasodilatatoare în insuficiența cardiacă.

Utilizarea isosorbid dinitratului a condus la o creștere a alurii ventriculare, o scădere a tensiunii arteriale sistolice și o creștere a timpului de efort, pe loturi de anginoși tratate cu acest medicament și cu placebo (Donaky și colab. — 197 —).

S-a căutat să se stabilească durata efectelor unor doze unice de 15, 30, 60 și 120 mg isosorbid dinitrat la pacienți cu angină pectorală stabilă, indusă de efort. S-au făcut determinări plasmatice ale drogului constatîndu-se variații individuale ale concentrației la aceste doze diferite ale medicamentului. Thadani, Fung Ho și colab. (745) au remarcat în repaus o scădere atît a tensiunii arteriale sistolice cît și a celei diastolice după fiecare doză de isosorbid dinitrat atît în decubit cît și în ortostatism. Reducerea presiunii sistolice a fost mai marcată în ortostatism. Efectul a apărut la o oră și a persistat timp de 6 ore după o doză de 15 mg și timp de 8 ore după celelalte doze de medicamente. S-a semnalat și o creștere a duratei de efort consecutivă administrării acestui nitrat. La 50% din pacienți această creștere s-a evidențiat după o doză de 15 mg, iar la restul după doze mai mari. Tot ca o consecință a utilizării drogului s-a înregistrat o creștere a alurii ventriculare și a dublului produs la care începe durerea anginoasă. În general se consideră că isosorbid dinitratul, în doze de 15—120 mg, crește toleranța anginei la efort timp de 8 ore.

Efectul isosorbid dinitratului asupra presiunii sistolice la bolnavii cu cardiopatie ischemică poate fi întărit prin adăugarea de nitroglicerină, dar acest efect consemnat la începutul tratamentului se epuizează pe parcurs și diminuarea presiunii sistolice se reduce mult (267, 748).

Consecințele hemodinamice ale administrării altui nitrat cu acțiune îndelungată, eritril tetranitrat, au fost studiate de Spodick și colab. (713) într-un studiu dublu-orb constatîndu-se că nitratul provoacă: o scădere a timpului de ejecție (timp de 6—90 minute de la administrare), concomitent cu cea a perioadei de preejecție și a timpului de contracție izovolumică; raportul PEP/LVET a crescut între 22 minute și 4 ore. Aceste cercetări demonstrează efectul benefic, de lungă durată, la bolnavii cu boală coronariană.

S-a studiat acțiunea isosorbid dinitratului asupra bolnavilor cu coronaropatie în timpul activității lor obișnuite prin monitorizare radiotelemetrică

Scanned with OKEN Scanner

(841) și s-a demonstrat eficacitatea drogului prin reducerea presarcinii și postsarcinii. Datorită creșterii frecvenței cardiace există o creștere concomitentă, dar statistic nesemnificativă, a dublului produs.

Utilizăm frecvent nitratul cu acțiune lentă Isoket în terapia bolnavilor anginoși și, în asociere cu hidralazina, a bolnavilor cu insuficiență cardiacă (mai ales clasele III și IV NyHA). Rezultatele obținute sînt bune și ne îndrituiesc să ne raliem celor ce rezervă bolnavilor anginoși un tratament medical bazat în special pe acești nitrați, pe un beta-blocant, pe antagoniștii de calciu și eventual pe amiodaronă.

4. APORTUL CONSISTENT AL BETA-BLOCANTELOR

Introducerea β-blocantelor în terapia cardiovasculară (în 1963—1964 Blake și colab. au descoperit și au început să folosească propranololul — Inderal, Avlocardyl, Dociton, Deralin —) a însemnat un pas extraordinar în primul rînd pentru tratamentul cardiopatiei ischemice. Ulterior sfera afecțiunilor tratabile prin această medicație s-a extins și pentru a aminti numai hipertensiunea arterială esențială este necesar să consemnăm numele lui Laragh legat de utilizarea β-blocantelor, în funcție de valorile activității reninice plasmatice.

Nu ne propunem să facem un istoric al descoperirii acestui important remediu, care a îmbogățit terapeutica bolilor cardiovasculare, dar considerăm că β-blocantele nu pot fi separate de Alhquist, care s-a ocupat de problema receptorilor α și β din organism, întocmind și un tabel al substanțelor excitatoare și inhibitoare. La ora actuală știm că există receptori $beta_1$ și $beta_2$. Acțiunea receptorilor $beta_1$ s-ar exercita cu predilecție asupra (101):

— debitului cardiac, ritmului cardiac și glicogenolizei, pe cînd receptorii $beta_2$ acționează în special asupra musculaturii bronșice și vasomotricității.

Pînă la Black au existat tendințe și încercări de blocare a receptorilor β-adrenergici, dar diclorizoproterenolul, folosit de Powel, s-a dovedit inutilizabil în clinică deoarece acțiunii sale β-blocante i se adaugă și una simpaticomimetică intrinsecă, tradusă prin accelerarea frecvenței cardiace. Acțiunea oncogenă a Pronetalolului pe șoareci a dus la abandonarea lui.

Gibson (284) a scos în evidență caracteristicile esențiale ale propranololului, care s-ar materializa prin următoarele:

— realizarea unei blocări specifice a receptorilor β-adrenergici;
— lipsa unei acțiuni simpaticomimetrice;
— absența efectului cancerigen;
— efecte secundare reduse și acțiune mai eficace decît a Pronetalolului.

În momentul de față dispunem de două categorii importante de β-blocante; neselective (tip reprezentativ este propranololul — care acționează atît pe receptorii β_1-miocardici cît și pe cei β_2-bronșici —) și selective — care își exercită acțiunea numai pe receptorii β_1.

Se atribuie beta-blocantelor o acțiune specifică (blocare prin reducere cantitativă și funcțională a AMP) și directă (stabilizarea membranei celulare de tip chinidinic).

Indicația terapeutică majoră a β-blocantelor adrenergice o constituie cardiopatia ischemică. Modalitățile de acțiune s-ar concretiza prin următoarele (Dimitriu și Manu — 192 —):

Scanned with OKEN Scanner

— scăderea consumului miocardic de oxigen, atît în repaus cît și la efort;

— scăderea tensiunii arteriale, a ritmului cardiac, a indexului cardiac, a dp/dt, a presiunii diastolice a ventriculului stîng, a întoarcerii venoase și a volumului ventriculului stîng;

— scăderea fluxului coronarian, prin creșterea rezistenței la scurgere care realizează o distribuire mai bună a fluxului coronarian;

— influențarea curbei de disociație a hemoglobinei, ducînd la creșterea eliberării de oxigen pentru țesuturi.

Practicarea unui test de efort în diferite perioade ale zilei, inclusiv postprandial, a condus la constatarea că metoprololul (un beta-blocant cardioselectiv) previne mult mai rapid decît propranololul angina de efort (cu modificările caracteristice ale fazei de repolarizare pe traseul electric) (166).

S-a căutat să se stabilească (în condiții experimentale, pe cîini, cărora li s-a practicat o ocluzie acută a circumflexei stîngi) dacă administrarea, timp de 8 săptămîni, a propranololului are efecte asupra circulației colaterale și s-a ajuns la concluzia (540) potrivit căreia propranololul nu are efecte detectabile asupra dezvoltării circulației colaterale coronariene.

Pentru a se aprecia efectul propranololului asupra performanței ventriculului stîng în repaus, efort și în perioada de după efort s-au studiat 2 grupe de subiecți (normali și cu cardiopatie ischemică) (479). S-a constatat la pacienții cu un răspuns funcțional ischemic la efort, că propranololul ameliorează semnificativ performanța regională și globală a ventriculului stîng în timpul efortului și în perioada de după efort. Bolnavii cu cardiopatie ischemică și un răspuns normal la efort nu prezintă, prin propranolol, modificări notabile ale performanței ventriculului stîng. Rezultă existența unei sensibilități crescute a miocardului ischemic la beta-blocadă. La pacienții cu cardiopatie ischemică și cu răspuns anormal la efort efectul propranololului asupra performanței ventriculare la efort este independent de modificările presarcinii și postsarcinii corelate cu tensiunea arterială și alura ventriculară. Administrarea unei doze de 160 mg/zi propranolol timp de 2 săptămîni, la subiecți sănătoși, a demonstrat (152) că beta-blocantul are un efect intrinsec mic (sau absent) asupra performanței miocardice. Acțiunea majoră asupra inimii o constituie inhibarea competitivă a tonusului β-adrenergic, în special în circumstanța în care se asociază un tonus simpatic crescut, cum ar fi efortul.

Există situații în care administrarea orală a beta-blocantelor este înlocuită prin cea intravenoasă. Este vorba de urgențe sau de intervenții chirurgicale. S-au studiat efectele hemodinamice ale acestor droguri, în administrare intravenoasă, la bolnavii cu coronaropatie. S-a urmărit în primul rînd suprimarea tahicardiei și s-a constatat (743) că o modificare semnificativă a tahicardiei și a presiunii ventriculului stîng s-a remarcat mai mult la propranolol și metoprolol decît la practolol și oxprenolol.

Este bine cunoscut efectul advers pulmonar al propranololului, care a condus, printre altele, la folosirea unor agenți beta-blocanți cardioselectivi. În acest sens acebutololul, în folosire orală cronică și în dozele antianginoase efective, s-a constatat (190) că provoacă o deprimare minoră și clinic neimportantă a funcției respiratorii.

Tot pe linia unor „noutăți" privind fiziopatologia beta-blocantelor în cardiopatia ischemică se înscriu și cercetările care au căutat să elucideze efectul

Scanned with OKEN Scanner

beta-blocantelor asupra izoenzimelor plasmatice consecutiv infarctului miocardic acut (815). S-au putut astfel izola 4 izoenzime (A, B, I_1 și I_2) ale N-acetil-glucosaminidazei (NAG). Plasma normală conține numai NAG-A, pe cînd în plasma bolnavilor cu infarct miocardic acut, recoltată la 3 și 30 ore după debutul afecțiunii, s-au pus în evidență toate izoenzimele. S-a constatat că propranololul, administrat intravenos și la 4 ore de la debutul durerii precordiale, întîrzie eliberarea lizozomală a izoenzimei NAG-B, cu alte cuvinte propranololul ar acționa (cel puțin experimental) prin stabilizarea lizozomilor.

Pornind de la ideea că trasorii radioactivi încorporați în liposomii pozitivi se acumulează în zonele hipoirigate ale infarctului miocardic s-a imaginat folosirea lidocainei pentru a mări eliberarea miocardică a drogului. Studiile experimentale (Caride și colab. — 114 —) au demonstrat că asocierea lidocainei cu propranololul în comparație cu administrarea exclusivă a propranololului determină o reducere cu 50% a conținutului în drog al creierului și cu 30% în miocard.

Asocierea nitroglicerinei la tratamentul cu propranolol în infarctul miocardic contracarează efectele de deprimare miocardică ale propranololului atît în zona de ischemie parțială cît și în zonele neischemice ale miocardului (321).

Cercetări românești (efectuate de Laky și colab. — 417 —) au demonstrat că propranololul pare să aibă un efect important în protejarea membranelor mitocondriale, lizozomale, sarcolemale și în scăderea glicogenolizei. Rezultatele acestor cercetări sînt în concordanță cu ale altor autori care au consemnat: o reducere a metabolismului miocardic, o conservare a rezervelor de ATP concomitent cu scăderea consumului de O_2 și a lipolizei, ca și diminuarea tensiunii CO_2.

Sînt bine cunoscute efectele antiaritmice ale blocantelor adrenergice și ne vom permite, în acest sens, să facem o scurtă sistematizare în concordanță cu Dimitriu și Manu (192):

— Beta-blocantele au un efect net pe aritmiile catecol-induse.

— Imposibilitatea administrării unor doze suficiente de glicozizi digitalici impune folosirea beta-blocantelor în fibrilația atrială și flutterul atrial.

— Se pot folosi și în aritmiile cu supradozaj digitalic.

— În tulburările de conducere intraventriculară (conform opiniei autorilor) pot fi folosite deoarece ele prelungesc perioada refractară numai la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare.

Studiile făcute de Faris și colab. (237) au pornit de la observația că blocada beta-adrenergică la bolnavii cu cardiopatie ischemică și în special în infarctul miocardic acut, conduce la o reducere a morții subite cardiace. S-a constatat astfel că propranololul reduce activitatea ectopică ventriculară, în timpul efortului, la pacienții cu cardiopatie ischemică. Se pare că drogul nu ar avea efecte secundare asupra activității ectopice atriale sau a celei ventriculare de repaus.

Utilizarea agenților beta-blocanți, pe timp îndelungat, în angina pectorală, ar avea (în conformitate cu constatările lui Wilhelmsen — 817 —) un efect benefic asupra supraviețuirii, probabil prin controlarea aritmiilor ischemice (de reintrare) precoce.

Administrarea îndelungată a propranololului în angina pectorală a prilejuit lui Warren și colab. (801) să constate eficacitatea lui. El nu induce tahifilaxie sau creșterea ratei mortalității generale, deși poate induce riscul

Scanned with OKEN Scanner

unui șoc cardiogen în infarctul miocardic acut. Bolnavii care recunosc în antecedente o insuficiență cardiacă, care au un indice cardiotoracic >0,5 fără semne patente de insuficiență cardiacă sau prezintă un astm bronșic ușor, reprezintă contraindicații relative ale terapiei cu propranolol. O reducere de ≥50% a durerii anginoase prin acest drog constituie un indice predicativ al unei mortalități scăzute.

Au existat și există încă discuții asupra duratei de acțiune a propranololului și de aci decurg diversele intervale la care se administrează acest medicament (8 ore, 6 ore sau chiar 4 ore). Relativ recent Thadani și Parker (749) au ajuns la concluzia că administrarea de 2 ori pe zi are aceeași eficacitate, ca atunci cînd această administrare se face de 4 ori pe zi.

Efectele secundare ale beta-blocantelor se întîlnesc la 10% din cazurile în care sînt folosite (134). O oprire a tratamentului se apreciază ca fiind necesară în 2—3% din cazuri. Unele tulburări sînt tranzitorii și survin la începutul tratamentului, apoi se atenuează (tulburări de somn), iar altele sînt sporadice și se pot manifesta prin: *rash* cutanat, tulburări sexuale, oculare, imunologice. Tulburările cardiace induse s-ar exprima prin: bradicardie extremă, insuficiență cardiacă, bloc atrio-ventricular și șoc cardiogen. De notat este faptul că efectele secundare pot să dispară repede dacă administrarea lor e întreruptă, sau pot să fie atenuate prin (134):

— monopriză matinală;
— schimbarea beta-blocantului;
— trecerea la un produs cardioselectiv în caz de astm;
— asocierea unui vasodilatator sau a unui α-blocant, în caz de tulburări vasomotorii;
— asocierea de hipnotice sau tranchilizante în caz de tulburări de somn sau de caracter.

Nu trebuie pierdut din vedere că produșii IMAO și imipraminele trebuie evitate, în cazul administrării de beta-blocante existînd riscul de insuficiență cardiacă.

Există contraindicații clasice, care trebuie respectate: insuficiența cardiacă, bradicardia marcată, blocul atrio-ventricular, astmul și sindromul Raynaud.

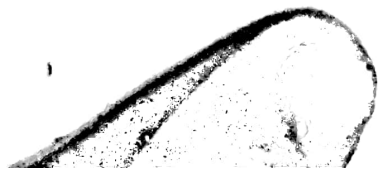
Deși practololul a fost scos din uz în multe țări, să nu uităm că efectele sale secundare sînt grupate în așa-numitul „sindrom practolol", care se traduce prin:

— tulburări oculare (ochiul „uscat", ulcerații corneene, uneori perforații, cecitate);
— tulburări cutanate de tip psoriaziform;
— tulburări digestive (de tip sindrom subocluziv prin fibroză mezenterică).

Este vorba de un adevărat „sindrom imunologic" manifestat prin prezența de anticorpi antinucleari și anti-ADN, celule LE și uneori chiar lupus, cu interesare miocardică și pericardică.

Prezența de celule LE a fost semnalată și la administrarea de propranolol, iar tulburări oculare au fost comunicate după folosirea oxprenololului (Trasicor).

În afară de Pronethalol, o acțiune carcinogenetică s-a constatat și la Tolamol, motiv pentru care aceste droguri nu au fost puse în circulație.



La femeia gravidă propranololul nu este indicat decît atunci cînd aceasta este hipertensivă.

Efectul inotrop negativ al propranololului se caută a fi combătut, în anumite situații, prin asocierea beta-blocantului cu un cardiotonic. În condiții experimentale s-a constatat (774) că ocluzia coronariană determină o pierdere gradată a funcționalității miocardului din regiunea normală spre zonele sever ischemice, paralel cu reducerea, de asemenea gradată, a fluxului și cu creșterea progresivă a segmentului ST. Propranololul (1 mg/kilocorp) s-a demonstrat că deprimă funcția ventriculului stîng în zona normală mai mult decît în cea ischemică. Fluxul sanguin este redus de acest drog în zona normală și este crescut spre zonele ischemice. Efectul ouabainei (20 μg/kilocorp) se manifestă în condițiile anterioare, prin ameliorarea funcțională a miocardului ventriculului stîng; ea provoacă în plus o reducere a supradenivelării ST și o creștere a fluxului sanguin în zonele moderat sau sever ischemiate. Cercetările hemodinamice neinvazive realizate pe bolnavii cu cardiopatie ischemică au concluzionat (39) că asocierea propranololului cu ouabaina are efecte benefice chiar în absența semnelor clinice de insuficiență cardiacă congestivă.

Un interes deosebit al cercetărilor din ultimii ani s-a concentrat pe experimentarea și introducerea în terapeutică a unor agenți beta-blocanți cardioselectivi. Aprecierea efectelor acestor droguri s-a făcut, în linii mari, prin semnalarea numărului de crize anginoase (zilnic sau săptămînal) și a numărului de tablete de nitroglicerină folosite pentru abolirea acestor crize, în comparație cu efectul placebo.

Deși grevat de importante efecte secundare practololul a continuat să fie cercetat în ultimii ani, dar acțiunea lui nu pare să protejeze contra aritmiilor serioase (470) din infarctul miocardic acut și impactul său asupra diminuării dimensiunii infarctului e incert, motiv pentru care nu este recomandat ca agent profilactic în accidentul coronarian major.

Reducerea mortalității prin utilizarea pe termen lung a unor beta-blocante cardioselective în cardiopatia ischemică este în curs de cercetare. Se are în vedere un studiu prospectiv pe 20 000 de pacienți după infarct miocardic tratați cu practolol și alprenolol. Autorii (Vedin și Wilhelmsson — 776 —) își propun să precizeze: momentul în care trebuie inițiat tratamentul; durata tratamentului; doza necesară; efectul medicamentului privind prevenirea reinfarctării și modul de acțiune.

Studii tot mai numeroase sînt consacrate unui beta-blocant cardioselectiv tot mai mult utilizat în tratamentul cardiopatiei ischemice și al hipertensiunii arteriale: atenololul. S-a utilizat în angorul stabil o singură dată pe zi atenololul în doze de 25, 50, 100 și 200 mg timp de 2 săptămîni (389).

Crizele anginoase deveneau mai rare, iar numărul de tablete de nitroglicerină folosite era mult redus. Testul de efort, pe covor rulant, limitat de simptome și practicat la 3 ore după administrarea drogului, a demonstrat o creștere semnificativă a timpului de efort și o scădere a dublului produs, în special pentru dozele de 100 mg și 200 mg.

Relativ recent a fost introdus în terapeutică timololul, care se consideră a fi un beta-blocant cardioselectiv, de 8 ori mai eficace decît propranololul și cu efecte nete și asupra hipertensiunii arteriale. Într-un studiu transversal „dublu-orb" Aronow și colab. (19) utilizînd o doză de 10—30 mg timolol, de două ori pe zi, au remarcat: o scădere a numărului de accese anginoase săptă-

Scanned with OKEN Scanner

minal și de tablete de nitroglicerină folosite, o reducere a frecvenței cardiace în repaus, a tensiunii arteriale și a dublului produs.

Metoprololul, în doză de 100 mg pe zi, și-a manifestat eficacitatea asupra aritmiei ventriculare maligne (extrasistole ventriculare multifocale, perechi, cu fenomenul R/T prezent). După 3 zile de tratament incidența aritmiei ventriculare maligne, la bolnavii cu infarct miocardic acut, a diminuat considerabil. Această diminuare s-a notat și după o lună, dar nu s-a mai consemnat după 6 luni sau 12 luni. Incidența unor evenimente cardiace majore (moarte subită și reinfarctare) a fost în grupul cu metoprolol de 10%, față de 17% în grupul cu placebo (Rehnqvist și colab. — 623 —).

Efectul acebutololului în cardiopatia ischemică, folosind o doză medie de 266 mg la 8 ore, s-a concretizat prin reducerea crizelor anginoase săptămînale (de la 12,6 prin placebo) la 6,9 și prin scăderea numărului de tablete de nitroglicerină de la 14 la 7,5. Acebutololul a crescut durata de efectuare a testului de efort limitat de simptome și a redus subdenivelarea ST de la 1,4 la 0,8 mm. Un alt avantaj al acestui beta-blocant cardioselectiv ar fi lipsa de efecte secundare, în special la nivelul aparatului respirator (Lee și colab. — 429 —; Di Bianco, Singh și colab. — 191 —).

Autorii francezi au introdus în 1967 în terapia cardiopatiei ischemice alături de beta-blocante un nou agent terapeutic, cu certe calități antianginoase; amiodaronul (Cordaron). Din 1970 el este folosit și ca antiaritmic. Pe cale orală drogul își evidențiază calitățile sale antianginoase, iar în administrarea intravenoasă are în egală măsură și virtuți antianginoase și antiaritmice (în special în aritmiile ventriculare). Poate să prevină și să trateze aritmiile, în special cînd acestea sînt asociate cu sindromul de preexcitație ventriculară. Administrarea intravenoasă este deosebit de utilă în aritmiile care survin în chirurgia cardiacă. Se pare că este un vasodilatator sistemic și coronarian puternic, care reduce semnificativ postsarcina (Côté, Bourassa și colab. — 148 —).

Se discută mult asupra efectelor negative pe care le are o întrerupere bruscă a propranololului la pacienții tratați timp îndelungat cu acest drog. Se pare că se înregistrează în această circumstanță o hipersensibilitate tranzitorie la efectele cronotropice ale izoproterenolului, în medie la 4 zile de la abandonarea beta-blocantului. Fenomenele anginoase se pot înrăutăți, pot să apară disritmii ventriculare, concomitent cu creșteri pasagere ale tensiunii arteriale și ale concentrației plasmatice a catecolaminelor (539).

Aceste fenomene ar putea fi prevenite printr-o reducere treptată și îndelungată a dozei de propranolol. O reducere totală într-o perioadă mai scurtă de 7 zile este lipsită de valoare.

Lindenfeld și colab. (449) au apreciat răspunsul adrenergic după părăsirea bruscă a propranololului în timpul stimulării catecolaminice exogene și endogene atît la subiecții normali cît și la pacienții cu cardiopatie ischemică. Înainte de administrarea propranololului (160 mg/zi, timp de 2 săptămîni), în timpul unor perfuzii cu epinefrină, alura ventriculară și dublul produs au fost semnificativ mai reduse la coronarieni față de grupul normal. Nu au fost diferențe față de grupul de control la 96 ore după oprirea drogului. Nivelul triiodotironinei serice în repaus a scăzut sub efectul propranololului și a rămas și în perioada de suspendare a medicamentului. Determinarea dopamin-β-hidroxilazei, a factorului 4 plachetar și agregarea plachetară la repaus și după efort nu s-au schimbat semnificativ în timpul și după admini-

strarea de propranolol. Autorii ajung la concluzia că nu ar exista o evidență certă a hipersensibilității la răspunsurile mediate β-adrenergic după suspendarea bruscă a propranololului.

Observațiile și experiența noastră nu consemnează dificultăți majore sau fenomene de „rebound" în situațiile în care se impune o întrerupere bruscă a propranololului la pacienții coronarieni care au folosit timp îndelungat medicamentul.

5. MEDICAȚIA ANTICOAGULANTĂ ȘI FIBRINOLITICĂ — CONTROVERSE ȘI SPERANȚE

Există încă, la ora actuală, o mare controversă în privința eficacității terapiei anticoagulante în cardiopatia ischemică.

Am asistat în deceniul al șaselea al acestui secol la introducerea heparinei, în doze mari, ca tratament „lipidodispersanat" în boala coronariană și constatăm actualmente că aproape nimeni nu mai recomandă acest procedeu terapeutic.

O mare diversitate de păreri persistă încă asupra necesității de a se introduce anticoagulantele în tratamentul infarctului miocardic. Se pot diferenția, în acest sens, mai multe atitudini: unii folosesc de rutină anticoagulantele, alții le resping în toate cazurile, iar — în sfîrșit — alții le recomandă diferențiat.

În 1938 s-a constata că *heparina* previne tromboza arterei coronare, iar în 1939 s-a demonstrat că previne formarea trombusului mural după infarctul miocardic experimental (Lichstein — 443 —).

Wright a introdus (în 1946) heparina în tratamentul infarctului miocardic la om. Se semnala o mortalitate de 15% din bolnavii cu infarct miocardic acut tratați cu Dicumarol sau Dicumarol și heparină, pe cînd mortalitatea celor netratați cu anticoagulante era de 21%.

O serie de studii comparative au fost întreprinse de-a lungul anilor, pentru a se stabili mai precis rolul anticoagulantelor în infarctul miocardic acut. Ne propunem să amintim (după Lichstein — 443 —) cîteva din acele studii:

— Studiul de la Copenhaga (1961) condus de grupul Hilden realizat la serviciile medicale din 4 spitale municipale (cu utilizarea anticoagulantelor timp de 2 ani) a semnalat o mortalitate practic similară, după 48 de ore, în grupul tratat cu anticoagulante, față de cel de control. Complicațiile tromboembolice au fost de 10% la grupul tratat și 14% la cel de control.

— *British Working Party*, un studiu realizat în 1969, a ajuns la concluzii asemănătoare cu cele ale grupului de la Copenhaga.

— Drapkin și Merskey, aplicînd anticoagulantele la 1 136 pacienți cu infarct miocardic acut, au ajuns la concluzia că această terapie trebuie efectuată la femei în vîrstă de peste 55 de ani, și la bărbați sub 75 de ani, evident dacă nu există contraindicații.

— Studiul în cooperație realizat, în 1973, în S.U.A. pe 12 spitale (ale veterinarilor) nu a consemnat diferențe semnificative privind mortalitatea, dar a remarcat incidența mai scăzută a accidentelor embolice la bolnavii tratați cu anticoagulante.

— Pentru Modan și colab. experiența timp de un an cu anticoagulante, în Israel, a concluzionat (spre deosebire de cercetările anterioare) o rată a

Scanned with OKEN Scanner

mortalității, în ziua a 21-a de la debutul infarctului, mai mică (8,3%) la cei tratați cu anticoagulante, față de cei netratați (21,3%).

— Concluzii optimiste se degajă și din studiul făcut, în Maryland — S.U.A. —, de către Tonascia, Gordis și Schmerler, care au evidențiat o rată a mortalității de 2,5 ori mai mare la cei fără anticoagulante, față de cei tratați cu anticoagulante.

— O cercetare românească (Stăncioiu și colab. — 721 —) efectuată pe 500 de cazuri de infarct miocardic acut internate în C.C.U. a ASCAR notează rezultate mediocre ale heparinei. O parte din cazurile urmărite au avut o evoluție nefavorabilă (s-au semnalat: extinderea infarctului, dureri toracice prelungite, tulburări de ritm, de conducere, șoc etc.). Dacă se are în vedere supraviețuirea se apreciază că nu există diferențe semnificative între pacienții tratați și cei netratați cu heparină. Accidentele tromboembolice sînt însă mai rare în cazul heparinei.

Se pare că se notează o ameliorare dacă la tratamentul cu heparină se adaugă Persantin sau Intensain în prima oră de la internare și în primele 24 de ore de la debutul infarctului sau în prima oră de la internare și în primele 24—48 de ore de la debutul accidentului coronarian major (Stăncioiu, Iliescu și colab. — 720 —). De obicei heparina este repede înlocuită cu Trombostop, sau acesta se poate folosi (în asociație cu Persantinul sau Carbocromenul) fără a mai fi precedat de heparină.

Noi utilizăm terapia cu anticoagulante (heparina cîteva zile, pînă începe acțiunea Trombostopului) în: iminența de infarct și în infarctul miocardic acut în situația în care durerile persistă și există riscul unei extinderi sau al unui nou infarct.

Utilizate pe termen lung anticoagulantele se pare că nu diminuă și nu previn tromboza arterei coronare. Ar scădea cu 3% mortalitatea coronariană prin embolizare pulmonară sau sistemică (443).

De un deosebit interes se bucură cercetările care tind să stabilească importanța *terapiei fibrinolitice*, care, cel puțin din punct de vedere teoretic, pare a fi extrem de seducătoare. Nu intenționăm să facem o prezentare exhaustivă a acestei probleme de terapie și pentru faptul că cercetările întreprinse, deși extrem de numeroase, sînt realizate pe loturi relativ mici de bolnavi.

Se știe că fibrinoliza se realizează printr-o serie de reacții enzimatice. Plasminogenul este precursorul inactiv al plasminei. El circulă liber în sînge și poate fi întîlnit în trombus cînd acesta este format. Plasmina digeră fibrina în fragmente solubile și lizează, de asemenea, fibrinogenul și factorii de coagulare V și VII. În procesul de formare a fibrinei plasminogenul e legat de fibrină.

Azi se folosesc ca agenți trombolitici acele substanțe care activează plasminogenul uman în plasmină. Există 2 clase de droguri (443): 1) streptokinaza și urokinaza — activatori ai plasminogenului uman —; 2) fenformina și etilestronul, care cresc nivelul plasminogenului activator circulant și pot fi administrate (cu eficacitate scăzută) *per os*.

Streptokinaza este o proteină secretoare a streptococului hemolitic. Constituie activatorul plasminogenului uman cel mai comun folosit. Este contraindicat în diatezele hemoragice. Ca efecte secundare se semnalează: *rash*, reacție pirogenă și (mult mai rar) reacție anafilactoidă. Introducerea ei în tratamentul infarctului miocardic acut s-a făcut în anul 1959. Diferitele

studii efectuate au evidențiat o mortalitate de 13—18,5% în cazul folosirii streptokinazei față de 21—26% în cazul nefolosirii ei.

Urokinaza ar fi mai puțin sensibilizată decît streptokinaza și s-a demonstrat a fi foarte utilă în tratamentul emboliei pulmonare. Studiile privind aplicarea ei în terapia infarctului miocardic acut sînt mai puțin numeroase și nu pot fi considerate concluzive.

Rezultatele obținute cu fenformina și etilestrolul, deși bune, sînt inferioare agenților fibrinolitici amintiți și privesc loturi foarte mici de bolnavi.

Aplicată la pacienții cu infarct miocardic acut cu risc mediu și mare, în administrare intravenoasă timp de 24 de ore, în comparație cu un lot perfuzat cu glucoză, streptokinaza influențează în mod favorabil supraviețuirea. Rata mortalității la 6 luni a fost de 15,6% la cei tratați cu streptokinază, față de 30,6% la cei perfuzați cu soluție de glucoză (Verstraete — 780 —).

Literatura medicală a ultimilor ani ne furnizează experiențe tot mai numeroase de folosire intracoronariană a agenților fibrinolitici în infarctul miocardic acut. Acest fapt este o consecință a extinderii extraordinare a cateterizării coronarelor în vederea explorării coronarografice. Lucrările publicate, tot mai numeroase, atestă un optimism, uneori poate exagerat, privind repermeabilitatea coronarelor în infarctul miocardic acut. Evident loturile de bolnavi tratați sînt mici, dar se pare că perspectivele sînt optimiste.

Cantitatea de streptokinază introdusă pe cateter a fost la o rată de 1 000—2 000 u./min timp de 15—95 minute (Rentrop, Blanke, Karsch și colab. — 626 —; Rentrop, Neuhaus și colab. — 628 —). Concluziile desprinse arată că: un trombus coronarian proaspăt poate fi lizat rapid; aritmiile ventriculare apărute în timpul tratamentului sînt tranzitorii și benigne; durerile precordiale dispar repede; electrocardiografic se remarcă o retrocedare rapidă a supradenivelării ST. Se pare că bolnavii cu angină pectorală instabilă nu au beneficiat de pe urma acestui tratament. La 4 din 29 pacienți nitroglicerina introdusă intracoronarian sau nifedipina (sublingual), care au precedat administrarea de streptokinază au avut efecte bune asupra vasului obstruat. Uneori s-a încercat o recanalizare mecanică înainte de introducerea streptokinazei, dar procedeul (realizat cu ajutorul unui ghid special) nu a dat totdeauna rezultate bune. Fracția de ejecție a fost ușor ameliorată, iar repermeabilizarea a fost evidențiată coronarografic.

În condițiile în care recanalizarea mecanică nu a reușit s-a realizat o tromboliză la 15 pacienți cu infarct miocardic acut (Rutsch și colab. — 667 —). Concomitent cu repermeabilizarea s-a semnalat și reducerea semnificativă a segmentului akinetic.

S-a recurs la introducerea intracoronariană de Trombolysin (2 000 — 5 000 u./min., timp de 30—120 min.), după ce în prealabil nitroglicerina administrată intracoronian (0,1 mg) nu a reușit să permeabilizeze artera obstruată în infarctul miocardic acut. O permeabilizare completă, concomitent cu dispariția durerii, s-a observat la toți pacienții. Unul singur a prezentat o reocluzionare. Demonstrarea situației anatomice a arterei coronare interesate s-a făcut prin scintigrama cu Thaliu[201].

În grupa aritmiilor de reperfuzare s-a remarcat un singur caz de tahicardie ventriculară (Ganz și colab. — 272 —).

Un lot ceva mai mare de bolnavi cu accident coronarian major a fost studiat de Mathey și colab. (484). Introducerea intracoronariană a streptokinazei (2 000 u./min) a fost precedată de: administrarea intracoronariană de

Scanned with OKEN Scanner

nitroglicerină — 0,5 mg — în ideea unei posibile dizolvări a spasmului coronarian; încercarea de recanalizare mecanică (folosind un ghid flexibil); injectarea intracoronariană de plasminogen (500 u.) pentru augmentarea eficacității streptokinazei introduse ulterior. Nitroglicerina a repermeabilizat artera la un pacient, injecția de contrast la 7, iar ghidul la 4 din cei 15 pacienți la care a fost folosit. La 18 bolnavi recanalizarea s-a realizat exclusiv prin streptokinază. Durerea precordială a dispărut în toate cazurile, și nici unul din pacienți nu a decedat, nici chiar 3 care au dezvoltat un șoc cardiogen. Rezultatele au fost documentate coronarografic (examenul a fost practicat la 7—21 zile după tratament). Fracția de ejecție a crescut semnificativ (de la 37± 5% la 47±4%). Insuficiența recanalizării (observată la 11 din 41 pacienți) s-a căutat să se explice prin: absența trombozei arterei coronare, slaba pătrundere a streptokinazei în trombus din cauza localizării sale distale, sau pătrunderea streptokinazei în artere neafectate.

O analiză critică a acestei metode, care incită la prudență, fac Leinbach și Gold (431). Se amintesc procedeele folosite pentru diminuarea dimensiunii infarctului miocardic și se emite opinia, puțin optimistă, că nici propranololul, nici hialuronidaza, nici corticosteroizii și nici soluțiile GIK nu reușesc să realizeze o salvare a miocardului ischemic consistentă și ușor de demonstrat.

Pentru a reduce deficitul de flux s-au folosit alți factori: nitroglicerina a produs rezultate „amestecate": cu antagoniștii de calciu — care interesează și fluxul coronarian și cererea de O_2 a miocardului — nu s-au întreprins studii de mare anvergură și concluzive la om. Pompajul intraaortic cu balon nu s-a soldat cu succese, în toate cazurile în care a fost folosit.

În privința trombolizei intracoronariene dubiile autorilor privesc: imposibilitatea unei detectări precise a arterei „bănuite" a fi ocluzionate, a unei precise evaluări a unei eventuale circulații colaterale; regresiunea supradenivelării ST (care se constată și fără această terapie invazivă); ameliorările fracției de ejecție sînt prea rapide și nu ar putea fi explicate exclusiv prin repermeabilizare; imposibilitatea prevenirii unei reocluzionări în viitor. Cu toate acestea se apreciază meritele deosebite ale metodei, în special în prevenirea șocului, avertizîndu-se asupra necesității de a dispune de echipe special antrenate, de laboratoare de cateterizare bune, ca și de posibilitatea unei intervenții chirurgicale de revascularizare. Coronarograful își poate schimba responsabilitățile, de la o simplă înregistrare a evenimentelor coronare la o intervenție directă în reversibilitatea lor. Perspectiva acestei terapii noi la pacientul cu accident coronarian major poate fi etichetată ca fiind „fascinantă".

6. CE ȘI CÎT PUTEM SPERA DE LA ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

Terapia antiagregantă plachetară este tot mai frecvent utilizată, în scop terapeutic și profilactic, în cardiopatia ischemică. Studiile longitudinale cu caracter prospectiv, întreprinse pe mari mase populaționale, încearcă să stabilească locul exact al acestei terapii, care a devenit posibilă odată cu acumularea de date atestînd intervenția trombocitului și a altor factori în lanțul patogenic al coronaropatiei aterosclerotice. Deși rezultatele nu sînt concordante pot, totuși, oferi unele jalonane esențiale deosebit de utile pentru practica medicală.

Scanned with OKEN Scanner

Ne propunem, deci, să facem o scurtă incursiune în acest domeniu palpitant de terapie, fără pretenția de a epuiza toate aspectele legate de folosirea acestui remediu terapeutic.

Trebuie să începem prin a semnala faptul că la ora actuală „cunoștințele privind mecanismele care inițiază diferite tipuri de tromboză și reacțiile dominante interesate sînt incomplete" (Packam și Mustard — 577 —). Deși este cunoscut rolul unor factori (colagenul, eliberarea de ADP, tromboxanul A_2, epinefrina, trombina) la formarea trombusului, importanța relativă a fiecărui factor individual, în diverse situații, nu a fost evaluată.

Astăzi știm că lezarea arterelor mari expune membrana bazală, colagenul și miofibrilele la acțiunea trombocitelor și interacțiunea cu acești constituenți subendoteliali conduce la formarea unui strat inițial de trombocite. Din acțiunea trombocitului asupra colagenului se eliberează ADP și se activează calea arahidonatului cu formarea de tromboxan A_2. Sub influența ADP și a tromboxanului A_2 trombocitele își schimbă forma și aderă una de alta, la trombocitele deja atașate la peretele lezat. Dezvoltarea trombusului format depinde de generarea trombinei la locul leziunii. Formarea trombinei recunoaște activarea unei căi extrinseci și a uneia intrinseci de coagulare. Activarea extrinsecă se face prin intermediul tromboplastinei acumulată la nivelul lezării peretelui arterial. Secvențele activării intrinseci a coagulării s-ar putea expune, în mod foarte schematic, astfel: colagenul expus activează factorul XII de coagulare și fosfolipoproteina (factorul 3 plachetar) devine disponibilă pe suprafața plachetară. Trombina astfel formată determină eliberarea conținutului granulelor plachetare (inclusiv ADP) și activează calea arhaidonatului. Trombina poate însă realiza agregarea și printr-un alt mecanism, independent de eliberarea ADP sau formarea de tromboxan A_2. Fibrina polimerizată, prin acțiunea trombinei asupra fibrinogenului, contribuie în mod decisiv la stabilizarea agregatului plachetar, deoarece această fibrină polimerizată aderă de suprafața trombocitelor.

Este posibil ca formarea trombusului să recunoască și alte mecanisme. Există situații în care dispoziția trombilor de fibrină — trombocite pe suprafața peretelui vascular afectat — să se facă sub formă de „petic". În aceste condiții fibrina polimerizată poate determina trombocitele să adere la celule ca fibroblaștii, cu care în mod normal ele nu interacționează.

ADP este un agent esențial în formarea trombusului și punerea lui în libertate se realizează din: trombocite, celule parietale vasculare lezate și hematii (în rupturile unei plăci de aterom se poate produce o hemoragie cu lizarea unor hematii). Alături de ADP eliberat de hematii, în placa aterosclerotică fisurată mai pot intra și proteine plasmatice, inclusiv cele ale coagulării.

Rolul epinefrinei în formarea trombusului s-ar putea concretiza prin următoarele: potențarea efectelor altor agenți agreganți; accelerarea coagulării sanguine; scurtarea supraviețuirii trombocitelor; inducerea directă a agregării plachetare.

Pornind de la elementele de fiziopatologie a agregării plachetare ne pare interesant să redăm (după Packham și Mustard — 577 —) o clasificare, deosebit de utilă, a medicamentelor antiagregante plachetare.

Potrivit acestei clasificări, medicamentele antiagregante plachetare pot fi încadrate în 5 clase:

Scanned with OKEN Scanner

1. **Medicamente care inhibă calea arahidonatului.** Reprezentantele principale sînt: aspirina, sulfinpirazona (Anturanul), Indometacinul.

Potrivit acțiunii lor specifice pot fi divizate în 3 subclase:

a) *Inhibitori ai fosfolipazelor:*

– antimalaricul chinacrin hidroclorid (mepacrin hidroclorid);

– anumite medicamente steroide antiinflamatorii: metilprednisolon.

b) *Inhibitori ai tromboxan-sintetazei:*

– imidazolul și derivații lui (9,1-azoprosta-5,13-dienoic acid și levamisolul);.

c) *Inhibitorii ciclooxigenazei:*

— antiinflamatoare nesteroidiene (aspirina, Indometacin, Fenilbutazon, Ibuprofen, Fenoprofen, Naproxen, sulfinpirazona).

2. **Medicamente care cresc cAMP:**

— Combinația PGI_2 sau PGE_1 cu inhibitori ai fosfodiesterazei (Dipiridamol, teofilina).

3. **Medicamente care inhibă formarea trombinei** și acțiunea ei:

a) *Anticoagulantele orale.*

b) *Heparina.* Acțiunile ei se manifestă prin:

— inhibarea trombinei și a altor factori de activare a coagulării: IXa, Xa, XIa;

— potențiază acțiunea antitrombinei III.

4. **Medicamente care inhibă funcția** plachetară și formarea trombusului:

a) *Propranololul* și alte *beta-blocante.* Inhibă faza secundară a agregării induse de ADP și a aderării trombocitului la colagen.

b) *Clofibratul și halofenatul.* Inhibă agregarea indusă de colagen, și faza a doua a agregării induse de ADP sau epinefrină.

c) *Ticlopidina.* Este un inhibitor al fazei primare a agregării induse de ADP. Efectele sale apar la 24—48 ore de la administrare și durează cîteva zile de la încetarea administrării.

d) *Vitamina E.* Inhibă agregarea indusă de colagen și faza secundară a agregării induse de ADP sau epinefrină în plasma citratată bogată în trombocite umane.

e) *Alte medicamente:*

— Penicilina și antibioticele înrudite.

— Drogurile antihistaminice și antiserotoninice: ciproheptadina, prometazina, lidoflozina și soluctidilul.

— Diuretice (Furosemid).

— Compușii triciclici: imipramina, amitriptilina, cloropromazina.

— Nitrofurantoin.

— Glicerilguaiacolatul (în siropul de tuse); piridinol carbamatul, nitroprusiatul, alcoolul.

5. **Combinații de medicamente.** Se știe că dipiridamolul și aspirina se potențiază reciproc.

În legătură cu anumite detalii privind modalitatea de acțiune a acestor droguri, cuprinse în această listă exhaustivă poate, sau care pretează la discuții și controverse este necesar să facem unele precizări, în conformitate

cu părerile autorilor care au imaginat această clasificare. E necesar să amintim că drogurile care inhibă calea arahidonatului blochează formarea agentului agregant (tromboxanul A_2) de către trombocite și blochează și sinteza prostaglandinei I_2 (PGI_2)(un inhibitor puternic al funcției plachetare) de către peretele vascular. Medicamentele care acționează în acest fel nu previn aderența plachetară la pereții ventriculari lezați sau eliberarea conținutului granular din trombocitele aderente, dar, în anumite situații, pot să inhibe formarea trombusului. Aspirina acetilează în mod ireversibil ciclooxigenaza, astfel încît efectele ei pe trombocite sînt permanente. Celulele peretelui vascular pot să resintetizeze ciclooxigenaza și astfel să regenereze capacitatea lor de a forma PGI_2. Clinic s-a constatat că bărbații pot să beneficieze mai mult decît femeile de pe urma administrării de aspirină pentru prevenirea complicațiilor aterosclerozei.

În privința clofibratului, cercetările făcute *(Newcastele Study, Scottisch Study)* au semnalat o rată mai mică a infarctelor nefatale. Se pare că medicamentul nu ar ameliora prognosticul.

Cercetările efectuate în cadrul studiului „Coronary Drug Project" nu au semnalat efecte benefice privind reducerea mortalității (Lichstein — 443).

Dispunem de o experiență redusă privind Ticlopidina (ICI 105062, un compus oral de piridină). Pe baza acestei experiențe reduse, pe un mic număr de pacienți cu boală coronariană (documentată coronarografic), Selwyn și colab. (690) au ajuns la concluzia că medicamentul, care nu dă efecte secundare, provoacă o inhibare marcată a agregării plachetare *in vitro*. Se remarcă o reducere semnificativă a numărului de episoade ischemice, evidențiate electrocardiografic, cînd alura ventriculară nu este crescută (peste 90 bătăi/minut) și în cursul nopții.

S-a căutat să se stabilească dacă procesul de agregare plachetară manifestă diferențe marcate, la administrarea de aspirină și dipiridamol, în sîngele venos coronarian în comparație cu cel aortic, ajungîndu-se la concluzia că atît aspirina cît și dipiridamolul afectează sechestrarea trombocitară în vascularizația aterosclerotică, în mod similar. Se susține astfel ipoteza agregării plachetare în paturile coronare aterosclerotice (Mehta și colab. —503—).

Studiul unor efecte hemodinamice și biochimice ale dipiridamolului a fost întreprins la pacienții cu cardiopatie ischemică, comparativ cu efectele nitroglicerinei. S-au urmărit: fluxul sinusului coronar, diferența în oxigen arteră — sinus coronar și extracția de lactat în timpul repausului și în timpul unui *pacing* atrial rapid, înainte și după administrarea intravenoasă de 20 mg dipiridamol și 0,6 mg nitroglicerină sublingual. S-a concluzionat (Arrotti și colab. — 20 —) că dipiridamolul se diferențiază de nitroglicerină prin fluxul sinusului coronarian crescut în repaus și presiunea arterială sistolică, ce nu scade. Reducerea pragului la *pacing* în ciuda unui flux al sinusului coronar mai mare și a unei diferențe în oxigen mai scăzute sugerează faptul că dilatarea coronariană conduce la o proastă distribuție a sîngelui în zonele neischemice.

S-a încercat, în condiții experimentale, să se aprecieze posibilitatea dipiridamolului de a reduce dimensiunea infarctului miocardic, la 8 ore sau la 24 de ore de la ligatura arterei coronare descendente stîngi (Roberts și colab. — 642 —) la cîini. S-au practicat scintigrame cu Tehnețiu^{99m}, s-au determinat presiunea sanguină, alura ventriculară, presiunea telediastolică a ventriculului stîng, s-a efectuat ventriculografia înainte și după ocluzia

Scanned with OKEN Scanner

coronariană, la ciini de control și la ciini tratați cu dipiridamol (3 mg/kilocorp). Mărimea infarctului miocardic a fost estimată *in vivo* prin planimetria fixării Tehneţiului în poziţia oblic-anterioară dreaptă, iar la autopsie prin planimetria miocardului colorat cu albastru de nitrotetrazolium. S-a constatat că în timpul perfuziei cu dipiridamol, tensiunea arterială medie a scăzut, alura ventriculară și indicele tensiune — timp au scăzut de asemenea, dar presiunea telediastolică a ventriculului stîng a rămas neschimbată. Fracţia de ejecţie a peretelui anterior a marcat o creștere mai mică la animalele tratate cu dipiridamol față de cele de control, dar fracţia de ejecţie a peretelui inferior a crescut în ambele grupe (mai mult însă în grupul tratat cu dipiridamol). Dipiridamolul a realizat o diminuare a dimensiunii infarctului miocardului, demonstrată atît neinvaziv (prin scintigrama cu Tehneţiu), cît și necropsic. Ne întrebăm dacă rezultatele experimentale pot fi extrapolate la om.

Cercetările experimentale privind acţiunea aspirinei în cardiopatia ischemică în general și infarctul miocardic în special sînt numeroase și nu intenţionăm să ne extindem asupra acestui subiect. Vom semnala că în infarctul experimental studiile comparative (cu și fără aspirină) au dovedit că nu există diferenţe semnificative privind funcţia ventriculului stîng sau extinderea infarctului (aprecierea a fost făcută electrocardiografic prin *mapping*) între cele 2 grupe. S-a semnalat totuși o scădere semnificativă a fibrilaţiei ventriculare (care s-a înregistrat la 5% din ciinii trataţi cu aspirină, față de 39% la cei netrataţi). Acizii graşi liberi au fost crescuţi în grupul netratat, ceea ce ar sugera posibilitatea aspirinei de a inhiba creșterea acestora. S-a înregistrat de asemenea (Moschos și colab. — 527 —) o reducere, prin aspirină, a creșterii sodiului și apei și o ușoară pierdere de potasiu.

Aceste concluzii au fost parţial confirmate de alţi autori (Raiser și colab. — 616 —) care au stabilit că pretratamentul cu aspirină la ciinii supuși unei ocluzii coronariene acute scade incidenţa fibrilaţiei ventriculare și deci și a morţii subite, dar acest pretratament nu influenţează nivelul acizilor graşi liberi, crescut semnificativ și prin aspirină și prin placebo.

Modificările privind distribuţia ionului de sodiu și potasiu au fost confirmate, prin studii cu izotopi radioactivi, de către Regan și colab. (621) și ele ar fi un mecanism al acţiunii antiaritmice a aspirinei, probabil printr-un efect pe metabolismul prostaglandinic sau printr-o acţiune directă asupra permeabilităţii membranare.

Deosebit de importante sînt studiile prospective *(trial-uri)* făcute în special în infarctul miocardic pentru a se stabili valoarea antiagregantelor plachetare asupra prevenirii reinfarctării la bolnavii cu infarct miocardic și asupra supravieţuirii. Aceste cercetări, făcute de cele mai multe ori în cooperare, cu caracter multicentric, au urmărit atît acţiunea unor droguri administrate separat, cît și în combinaţie.

Există concluzii adesea divergente, dar din toate aceste *trial*-uri se degajă o idee de o importanţă practică deosebită: necesitatea de a se administra medicamentul (sau medicamentele) cît mai precoce după infarctul miocardic acut. Rezultatele obţinute sînt mult mai modeste dacă administrarea se face după 6 luni de la apariţia accidentului coronarian acut. Se recomandă chiar o profilaxie a reinfarctării începînd cu ziua a 21-a de la debutul infarctului miocardic acut.

Scanned with OKEN Scanner

Pe femeile decedate prin cardiopatie ischemică și care au luat aspirină, cel puțin 4 zile pe săptămînă, Hennekens, Karlson și Rosner (332) au demonstrat că administrarea regulată de aspirină nu ar avea un rol preventiv asupra morții coronariene. Autorii consideră că rezultatele lor privind ineficiența aspirinei sînt în acord cu cele ale unui studiu prospectiv (Hammond și Garfinkel) efectuat pe un milion de oameni și la care s-a constatat că incidența cardiopatiei ischemice nu a fost mai mică printre cei ce au luat aspirină „frecvent" față de cei ce nu au luat acest medicament.

The Coronary Drug Project Aspirin Study (CDPA)(751) a vizat pacienți (1 529) cu antecedente de infarct miocardic randomizați prin metoda „dublu-orb" și supuși la terapia cu aspirină (3 ×324 mg pe zi) sau la un tratament corespunzător cu placebo în medie 22 de luni. Mortalitatea generală a fost de 5,8% în grupul cu aspirină și 8,3% în grupul cu placebo. Această diferență sugestivă pentru efectul benefic al aspirinei la bărbații în stare postinfarct miocardic nu a fost suficient de mare pentru a fi concluzivă.

The Aspirin Myocardial Infarction Study (AMIST)(750) a reprezentat un *trial* multricentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, bolnavilor (femei și bărbați) cu antecedente de infarct miocardic administrîndu-li-se cîte 1 g de aspirină pe zi. Din 1 524 de persoane, 2 267 au fost randomizate cu aspirină și 2 257 cu placebo. S-a remarcat o incidență mai mică dar nesemnificativă (6,3%) a infarctului miocardic nefatal la grupul cu aspirină, față de grupul placebo (8,1%). Mortalitatea totală a fost practic egală (10,8% în grupul cu aspirină și 9,7% în cel cu placebo). Simptome de iritație gastrointestinală au apărut la 23,7% din pacienții tratați cu aspirină și numai la la 14,9% din cei tratați cu placebo. Studiul contraindică folosirea de rutină a aspirinei după survenirea unui infarct miocardic acut.

Etwod și Sweetnam (233) amintesc trei *trial*-uri privind impactul aspirinei asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic. Primul studiu s-a referit la 1 239 pacienți urmăriți 1-2 ani, al doilea la 1 468 bărbați și 257 femei, urmăriți timp de un an după infarct. S-a remarcat o reducere a mortalității după infarct, în primul an, cu 24% și 17%. Al treilea studiu, efectuat pe 2 530 bolnavi, a analizat mortalitatea foarte precoce și nu a evidențiat avantajul aspirinei administrate în faza acută a infarctului miocardic.

Urmărind incidența recidivei de infarct sub tratamentul cu aspirină Baldenweck (27) expune rezultatele unui studiu multicentric (16 spitale din S.U.A și 4 din Anglia) realizat pe 2 026 pacienți (1 759 bărbați și 267 femei). Studiul este intitulat „*The Persantin-Aspirin Reinfarction Study*" (PARIS) (752). Fiecare bolnav prezenta în antecedente cel puțin un infarct miocardic. Includerea în lot s-a făcut între 8 săptămîni și 60 de luni de la debutul infarctului. Pacienții au fost grupați în 3 grupe: 1) fără tratament (placebo, de 3 ori pe zi); 2) aspirină (324 mg ×3 pe zi); 3) asocierea aspirină + Persantin (75 mg Persantin + 324 mg aspirină ×3). Durata medie de observație a fost pînă la 4 ani. Criteriile care s-au avut în vedere au fost: moartea provocată de orice cauză; moartea prin accident coronarian; accidente coronariene (moarte coronariană și accidente coronariene nefatale, dar cu tulburări electrocardiografice nete). Rezultatele înregistrarte pot fi rezumate în cele ce urmează: 1) mortalitatea generală a diminuat, dar nu de manieră semnificativă; frecvența accidentelor coronariene a scăzut semnificativ în grupele tratate medicamentos, cel puțin pentru primii 2 ani; diminuarea observată pentru grupele tratate minimum 36 de luni nu este statistic semni-

Scanned with OKEN Scanner

ficativă; 2) rezultatele sînt mai bune atunci cînd se utilizează asociația aspirină+Persantin, decît atunci cînd se folosește aspirina singură; după 3 ani efectul se egalizează; 3) rezultatele sînt mai bune cu cît asociația Persantin+aspirină se administrează mai precoce (sub 6 luni de la debutul infarctului). În general rezultatele au fost mai bune, în privința prevenirii reinfarctării, cînd s-a folosit asociația aspirină+Persantin în timpul primilor 2 ani de la infarctul miocardic acut. Începînd cu cel de-al treilea an rezultatele sînt mai bune la cei la care tratamentul s-a început mai precoce.

The German-Austrian Aspirin Trial se referă la un studiu multicentric asupra prevenirii reinfarctării, vizînd 946 pacienți care au supraviețuit unui infarct miocardic timp de 30--42 zile și au fost supuși la aspirină (1,5 g pe zi, un număr de 317 bolnavi), la placebo (309 subiecți) sau la Phenprocoumon (320 pacienți). Perioada de observație a fost de 2 ani. Mortalitatea generală a fost mai mică la grupul tratat cu aspirină (27 pacienți) decît la cel cu placebo (32 decese) sau la cel cu Phenprocoumon (39 decese). Decesele coronariene au fost: 13 (infarct miocardic fatal și moarte subită) la grupul cu aspirină, 22 la grupul placebo și 26 la grupul cu Phenprocoumon. Există o diferență și mai mare privind moartea coronariană la pacienții bărbați tratați cu aspirină față de cei tratați cu placebo sau Phenprocoumon. De asemenea evenimentele coronariene au fost mai puține la grupul tratat cu aspirină.

Pornind de la observația că bolnavii cu gută remarcau, sub tratamentul cu sulfinpirazonă (Anturan), o netă ameliorare a cardiopatiei ischemice asociate, s-a emis ideea aplicării acestui medicament în terapia bolii coronariene și mai ales cu scopul de a preveni reinfarctarea sau moartea subită coronariană. S-a demonstrat că sulfinpirazona, în calitate de inhibitor plachetar, crește fluxul colateral epicardic. S-a încercat să se stabilească dacă acest drog și Naproxenul (de asemenea inhibitor plachetar, similar cu ibuprofenul, dar cu activitate stabilizatoare lizozomală mai mare) pot acționa asupra dimensiunii infarctului miocardic. S-a demonstrat (Bolli și colab. — —65 —) că: inhibarea trombocitelor nu are repercusiuni asupra dimensiunii infarctului; acțiunea ibuprofenului de a limita extinderea infarctului se realizează prin alte proprietăți ale drogului diferite de cel ale Naproxenului.

Monitorizarea, prin metoda Holter, a bolnavilor cu infarct miocardic tratați cu sulfinpirazonă față de cei tratați cu placebo a demonstrat o reducere semnificativă a aritmiilor ventriculare severe apărute în cadrul infarctului miocardic acut (Cuddy și colab. — 156 —).

Pornind de la acțiunea antiagregantă plachetară a Anturanului s-a urmărit rolul acestuia în procesul de închidere precoce postoperatorie a grefei de venă safenă la bolnavii cu revascularizare operatorie a miocardului prin *bypass* aortocoronarian. S-a stabilit (Bour și colab. — 78 —) că sulfinpirazona reduce rata închiderii precoce a grefei, cu condiția ca fluxul prin grefă să aibă un debit ,mai mare de 30 ml/min.

În sfîrșit dispunem de un studiu prospectiv, *The Anturane Reinfarction Trial*, care tinde să evalueze efectul sulfinpirazonei (200 mg×4 pe zi) față de placebo, asupra ratei mortalității la 1 558 pacienți recuperați dintr-un infarct miocardic acut recent (Sherry — 700 —) și urmăriți pe o perioadă medie de 16 luni. Intrarea în studiu s-a făcut la 25—35 de zile după infarct. S-a remarcat o scădere de 32% a ratei mortalității la pacienții tratați cu Anturan. Această reducere a fost atribuită unei diminuări semnificative a morții subite

Bolnavilor cu infarct miocardic acut obișnuim să le recomandăm, ca profilaxie a reinfarctării, fie Anturan (4×200 mg/zi), fie aspirină și Persantin (0,5 g aspirină și 3×75 mg Persantin pe zi). Rezultatele noastre preliminare tind să demonstreze eficacitatea acestor metode terapeutice, pe care proba timpului le va stabili mai precis.

Rezultă din această incursiune în domeniul antiagregantelor plachetare, că ele constituie o achiziție terapeutică utilă. Aspirina pare să demonstreze efectele cele mai mici în prevenirea reinfarctării, deși acțiunea ei de prevenire a accidentelor vasculare cerebrale pare mai netă (Genton Edward — 274 —). Relativ recent se caută explicații pentru rolul modest (după unii nul) al aspirinei. Cea mai acreditată ar fi cea care leagă acest efect de doză. Se pare că o doză de aspirină mai mare de 400 mg pe zi ar inhiba prostaciclina, cu binecunoscuta-i acțiune vasodilatatoare. Ca atare se recomandă o doză zilnică de 375—400 mg.

Anturanul pare a fi mai eficace chiar decît asociația aspirină+Persantin Administrarea precoce, într-o epocă de instabilitate propice unor evenimente coronariene majore (reinfarctare, moarte subită) am subliniat-o deja suficient.

Rezultatele acestor *trial*-uri lasă, încă, fără răspuns unele întrebări referitoare la diferențele de răspuns dintre bărbat și femeie, la durata tratamentului, la existența unor condiții comorbide (hipertensiunea arterială sau diabetul), la asocierea cu beta-blocantele etc. (Genton Edward).

Evident timpul va contribui, indubitabil, la precizarea acestor necunoscute în terapia antagregantă, care la un moment dat, în entuziasmul inițial, a considerat aspirina ca „veșnic tînără".

7. FLECKENSTEIN ȘI NOUA ETAPĂ A ANTAGONIȘTILOR DE CALCIU

Terapia cardiopatiei ischemice s-a îmbogățit în ultimii ani cu o grupă de medicamente cunoscute sub denumirea de blocanți de calciu sau antagoniști de calciu. Experiența utilizării lor se extinde pe mai bine de 15 ani, în special în Europa. Pare curios faptul că în S.U.A. există o rezervă față de acești agenți farmacologici și ea s-ar explica prin faptul că ei nu au fost sintetizați și studiați de companiile farmaceutice din această țară. Poate la aceasta a contribuit, așa cum se exprimă Jay Cohn, constatarea că efectul lor vasodilatator a fost recunoscut clinic înainte de a fi cunoscut mecanismul farmacologic.

Experiența folosirii antagoniștilor de calciu pentru unele forme de angină pectorală face din descoperirea acestor droguri un mare eveniment.

Fleckenstein a constatat primul, în 1963, că există unele substanțe care blochează, în mod selectiv, procesul de cuplare electromecanică, proces condiționat de calciu.

Relativ recent (cu ocazia simpozionului de la San Francisco- — martie 1981 —) Vanhoutte atrăgea atenția asupra nomenclaturii, căutînd să demonstreze că denumirile de antagoniști de calciu sau blocanți de calciu, deși larg folosite, ar fi incorecte din punct de vedere științific. În celulele cardiace, în condiții normale, aceste medicamente pot să inhibe intrarea calciului prin așa-numitele canale lente și pentru acest motiv s-a recomandat denumirea de inhibitori ai canalelor lente de calciu. La nivelul mușchiului neted

Scanned with OKEN Scanner

vascular această acțiune lipsește, deși efectele acestor droguri se corelează cel mai bine cu o reducere a intrării calciului, indiferent dacă acest fenomen este sau nu inițiat de un schimb în potențialul de membrană . Termenul propus este cel de blocant al intrării calciului, deoarece el descrie efectul pe celulele mușchiului neted vascular, fără a implica o acțiune celulară specifică, care pentru celulele musculare vasculare rămîne a fi determinată.

Persistă încă incertitudini privind procesul prin care se inhibă mișcarea calciului prin membrana celulară. Aceste incertitudini se conjugă cu efectele individuale variabile asupra mușchiului neted, țesutului de conducere și țesutului miocardic făcînd din blocanții intrării calciului un grup inomagen. Astfel, unele din substanțele aparținînd acestui grup au calități antiaritmice (de exemplu Verapamilul), iar altele demonstrează un evident rol hipotensor (exemplu nifedipina). Aceste diverse acțiuni extind utilizarea blocanților intrării calciului de la cardiopatia ischemică la hipertensiunea arterială și la cardiomiopatia obstructivă.

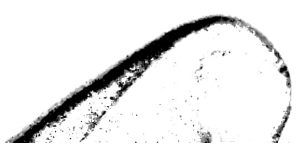
Alterarea fibrei miocardice și constituirea, finalmente, a necrozei în infarctul miocardic, la nivel infrastructural, este legată, în linii foarte mari, de importanța scăderii ATP și de o „sufocare" a celulei prin supraîncărcarea cu calciu.

În opinia lui Fleckenstein reacția crucială în producerea necrozei o constituie o deficiență a fosfatului înalt energetic, care rezultă din: 1) activarea excesivă a ATP-azei intracelulare Ca-dependente și 2) afectarea mitocondriilor (edem, vacuolizare, cristoliză, pierderea controlului respirator și a capacității de fosforilare) indusă de calciu. Cercetările lui Fleckenstein, efectuate pe inimi de șobolani, au demonstrat că numărul și dimensiunea leziunilor provocate de izoproterenol depind — în mod evident — de extinderea și durata carenței de ATP mediată de calciu. Blocanții intrării calciului asigură o protecție parțială sau totală a integrității structurale a fibrelor mușchiului cardiac, prin acțiunea restrictivă a influxului transmembranar, opunîndu-se în acest fel la epuizarea ATP și a creatinfosfatului.

Ionul de calciu, se știe, inițiază contracția mușchiului neted prin activarea miozinkinazei lanțului ușor. Enzima, se știe de asemenea, catalizează transferul fosfatului din adenozintrifosfat la lanțul ușor (20 000 daltoni) al miozinei. Sub forma sa fosforilată miozina interacționează cu actina pentru a produce contracție musculară. Pentru a fi activată de către calciu miozinkinaza necesită: 1) legarea calciului la o proteină — calmodulin — (16 500 daltoni); 2) legarea complexului calciu-calmodulin de o subunitate catalitică (125 000 daltoni). Acest complex de două proteine reprezintă forma activă a miozinkinazei lanțului ușor.

În privința calmodulinei ținem să precizăm, că descoperirea ei a constituit una din cele mai mari realizări ale anului 1970. Ea este o proteină care leagă calciul. Stimularea celulei poate să crească concentrația intracelulară a calciului ionizat (peste 0,4 μ g/100 ml). La această concentrație proteinele intracelulare (troponina C și calmodulinul) leagă ionii de calciu. Acest complex interacționează cu un receptor de proteină, care în schimb controlează una sau mai multe căi biochimice.

Pare a exista o strînsă legătură între sistemul calmodulin și cAMP, deoarece calmodulinul activat favorizează acțiunea fosfodiesterazei, care inhibă cAMP și cGMP. Mai mult, prin activarea adenilciclazei (în special în creier și suprarenale) calmodulinul crește concentrația de AMP.



Calmodulinul cuplează excitația și contracția în mușchiul neted, operație realizată în mușchiul striat de troponina C. Știm azi că prin activarea miozinkinazei calmodulinul transferă un fosfat la un lanț ușor de miozină.

În plus, calmodulinul ar favoriza efluxul de calciu din celule (și deci și relaxarea) prin stimularea pompei de calciu. În nervi ar facilita fosforilarea diverselor proteine avînd rol în sinteza și eliberarea neurotransmițătorilor. Este demonstrat că anumite medicamente (cum ar fi fenitoinul) blochează fosforilarea proteinelor nervului terminal și eliberarea de noradrenalină facilitată de ionii de calciu. Anumite tranchilizante (trifluorperazina) ar lega și ar inactiva calmodulinul.

În sfîrșit, o ultimă acțiune a calmodulinului ar fi reglarea endoperoxidazei și a tromboxanului A_2 în trombocite.

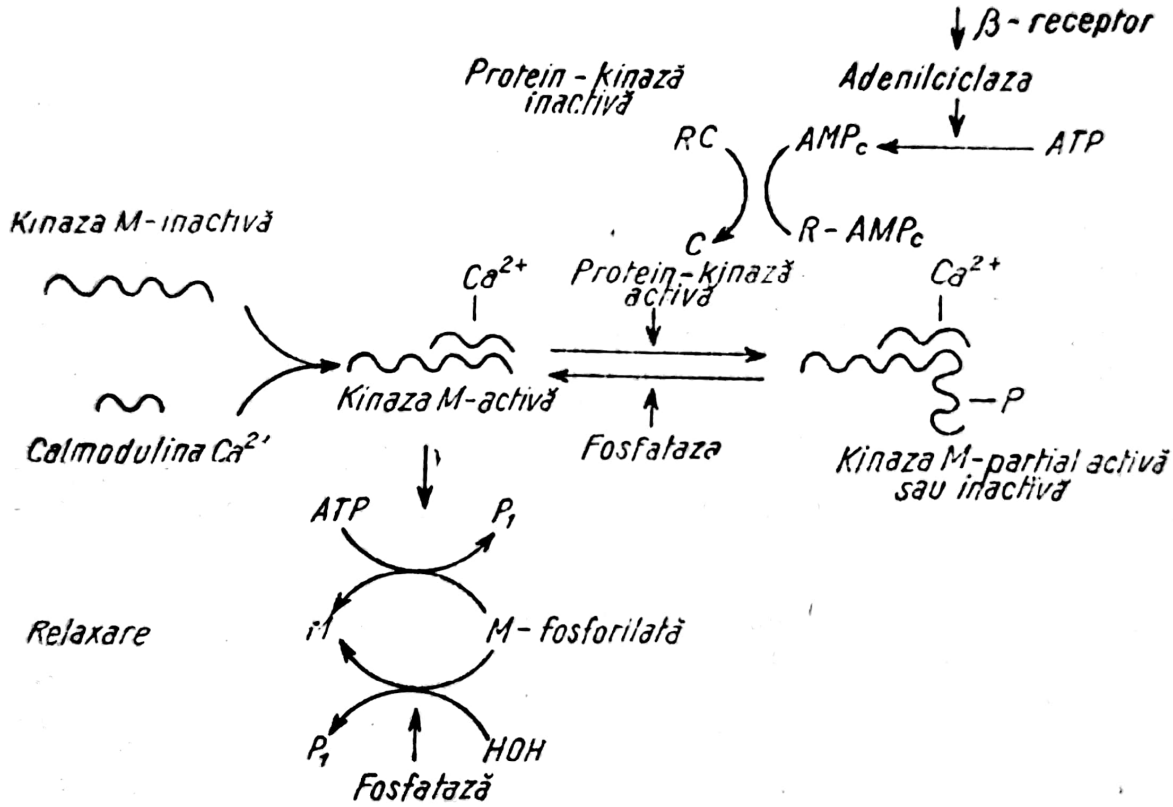


Fig. 14 — Rolul AMPc și calciului în contracția musculară (după Adelstein-Hathaway).

Este cunoscut faptul că relaxarea mușchiului neted e mediată de cAMP. Interacțiunea actină-miozină este influențată de activarea proteinkinazei cAMP-dependente, care fosforilează miozinkinaza lanțului ușor. Această fosforilare diminuă activitatea enzimei, favorizînd forma nefosforilată a miozinei, care nu poate să interacționeze cu actina pentru a produce contracția mușchiului neted.

Funcționalitatea celulei miocardice este sub dependența pompelor ionice. Organismul cheltuiește o mare parte din energia produsă pentru a stabili și menține în interiorul celulei o concentrație puternică de K și una slabă de sodiu; în lichidul extracelular fenomenele se petrec invers.

Scanned with OKEN Scanner

Prin ruperea echilibrului membranar se poate produce o pătrundere masivă de Na în celulă, care este mult mai importantă decît fuga pasivă a K; apa însoțind Na poate conduce la apariția unui edem celular. Echilibrul ionic de o parte și alta a membranei celulare este sub dependența unei enzime specifice a membranei celulare, ATP-aza. Ea favorizează eliminarea sodiului și reintegrarea potasiului după un raport bine stabilit: pentru 2 ioni de K care intră ies 3 ioni de Na.

În timpul ischemiei degradarea intracelulară a glucozei este alterată iar sinteza de ATP e diminuată și, ca atare, nivelul de ATP intracelular scade. Astfel pompa ionică este deteriorată prin scăderea energiei disponibile. În consecință: celula își pierde potasiul, sodiul pătrunde (însoțit de apă) în celulă și apare edemul; potențialul electric dispare.

Anoxia relativă diminuă, la nivelul miocardului, activitatea pompelor de Na/K în mod neomogen, conducînd la apariția de focare ectopice și o desincronizare infraclinică. Randamentul inimii este diminuat, iar pentru a asigura același debit cardiac, munca inimii și consumul de oxigen cresc și în acest fel se poate declanșa o criză de angor.

În ceea ce privește ionii de calciu, ei joacă un rol considerabil în contracția musculară, pentru că prin excitarea membranelor celulare provoacă un influx de calciu din spațiul extracelular spre fibrele miocardice sau spre celulele musculare netede ale vaselor. Activitatea ATP-azei miofibrilare de transformare a energiei chimice a ATP în lucru mecanic necesită prezența calciului, iar diminuarea acestui ion scade contracția miocardică și influ-

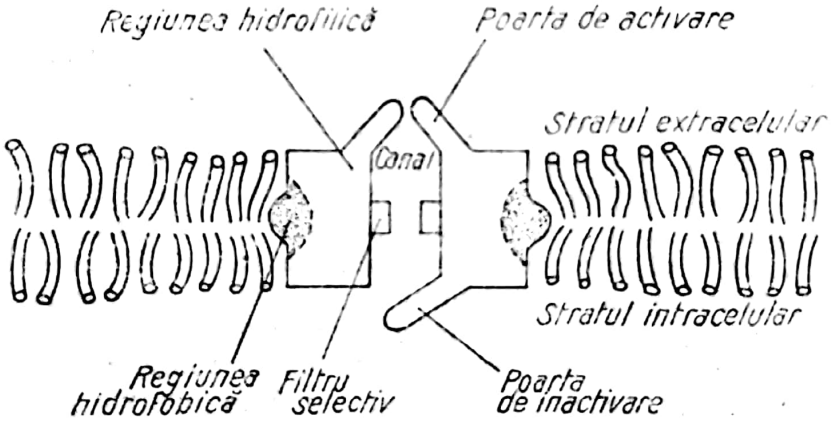


Fig. 15 — Structura lipidică bistratificată a membranei celulei musculare a inimii (după Arnold M. Katz).

ențează relaxarea tonusului vascular arterial. La nivelul miocardului calciul are o acțiune selectivă, căci acționează numai asupra canalelor lente, fără să atingă schimbările de K și Na, care stau la baza potențialului de acțiune.

Blocanții intrării calciului își exercită acțiunea miofibrilelor miocardului și deprimă contractibilitatea mușchilor netezi ai arterelor periferice și ai coronarelor, ceea ce conduce la vasodilatație. Înțelegerea modului de acțiune a acestor droguri este legată de progresele înregistrate în domeniul biochimiei moleculare a inimii. Astăzi știm, de pildă, că membrana celulei musculare a inimii are o structură lipidică bistratificată; există un

strat hidrofilic (la exterior) şi unul hidrofobic (la interior) care asigură funcţia de barieră a membranei. Cele mai multe din moleculele stratului hidrofilic sînt formate din: acid fosfatidic, fosfatidilcolină, fosfatidiletanolamină, fosfatidilserină, fosfatidilglicerol şi fosfatidilinozitol. Stratul hidrofobic este alcătuit din: acizi graşi grupaţi în lanţuri lungi; acizii graşi saturaţi formează în membrană o structură lichid-cristalină, ordonată, în timp ce lanţuri de acizi graşi nesaturaţi formează regiuni neordonate.

În structura lipidică bistratificată a membranei există „incrustaţii proteinice" responsabile în linii mari pentru următoarele activităţi ale membranei (Katz, Messineo, Herbette):

— unele proteine constituie receptori pentru semnale neuro-hormonale şi hormonale;

— alte proteine au funcţii catalitice, ca sinteza de cAMP (al doilea mesager);

— alte proteine participă la cuplarea activităţii receptoare şi catalitice şi, în felul acesta, joacă un rol esenţial în comunicarea dintre lichidul extracelular şi interiorul celulei.

Schimbul transmembranar de ioni se face printr-un flux activ şi pasiv. Transportul activ de ioni se realizează în mod ascendent împotriva gradientului electrochimic şi necesită cheltuială de energie. În inimă, acest transport se realizează prin două mecanisme:

1) în unele cazuri transportul se face ascendent prin pompele de ioni ATP-dependente, prin care eliberarea de legături fosfatice înalt energetice este cuplată stoichiometric cu munca osmotică îndeplinită de transportul activ de ioni.

Există o pompă de calciu dependentă de ATP în reticulul sarcoplasmic, un sistem de membrană intracelulară, care joacă un mare rol în reglarea concentraţiilor citozolice de calciu şi o pompă de sodiu, sarcolemală, care menţine în limite normale gradientele de sodiu şi potasiu prin sarcolemă;

2) în cel de-al doilea mecanism este vorba de utilizarea unui gradient electrochimic pentru un ion, pentru a susţine transportul unui alt ion împotriva gradientului electrochimic. Trecerea calciului din celula miocardică este efectuată printr-un schimb cu sodiu, care este în concentraţie mai mare extracelulară. Energia folosită pentru transportul ascendent al calciului din celula miocardică prin schimbul cu sodiu este astfel derivată direct din gradientul de sodiu. Ultima sursă de energie pentru schimbul Na—Ca este ATP, care este hidrolizat de pompa de sodiu în timpul stabilirii şi menţinerii gradientului de sodiu, care favorizează efluxul activ de calciu din celule.

O importanţă cu totul deosebită o are transportul pasiv de ioni, care asigură fluxul de ioni necesari pentru potenţialul de acţiune cardiac. Acest flux se face prin canalele de ioni.

Canalele de ioni sarcolemale există în 3 stări: starea deschisă, starea inactivă şi starea de repaus. Trecerea ionilor se face cînd aceste canale sînt deschise. Canalul este închis în starea inactivă sau în starea de repaus. Acest flux ionic este dependent de voltaj şi de timp. Starea de deschidere este foarte scurtă. Există o deosebire, legată de timp în primul rînd, între fluxul ionilor de sodiu şi al celor de calciu. Din acest punct de vedere semnalăm că trecerea sodiului e mai rapidă (de unde şi denumirea de canale rapide pentru canalele sarcolemale ale sodiului) iar trecerea calciului e mai

Scanned with OKEN Scanner

lentă (canalele prin care se face fluxul calciului se numesc canale lente). Iată, dealtfel, constantele de timp pentru canalele rapide și canalele lente din inimă.

	Canal rapid (msec.)	*Canal lent (msec.)*
Activare	1	5—20
Inactivare	2—10	30—300
Reactivare	20—100	30—300

În structura canalului de sodiu deosebim o poartă de activare (formată din 3 elemente) spre polul exterior al celulei, notată cu litera „m" și o poartă de inactivitate (poartă dintr-un singur element) spre interiorul celulei, notată cu litera „h". În plus fiecare canal conține un filtru de selectivitate, care stabilește ce anume ion trece prin el. Canalele lente (canalele de calciu) au o structură similară, dar notarea porții de activare se face cu litera „d" și a porții de inactivare cu litera „f".

În stadiul de depolarizare canalele trec din starea de repaus în starea deschisă. În cazul sodiului acest curent de depolarizare inițiază unda rapidă ascendentă (faza 0) a potențialului de acțiune, în timp ce influxul calciului ajută la menținerea stării de depolarizare în timpul platoului (faza 2).

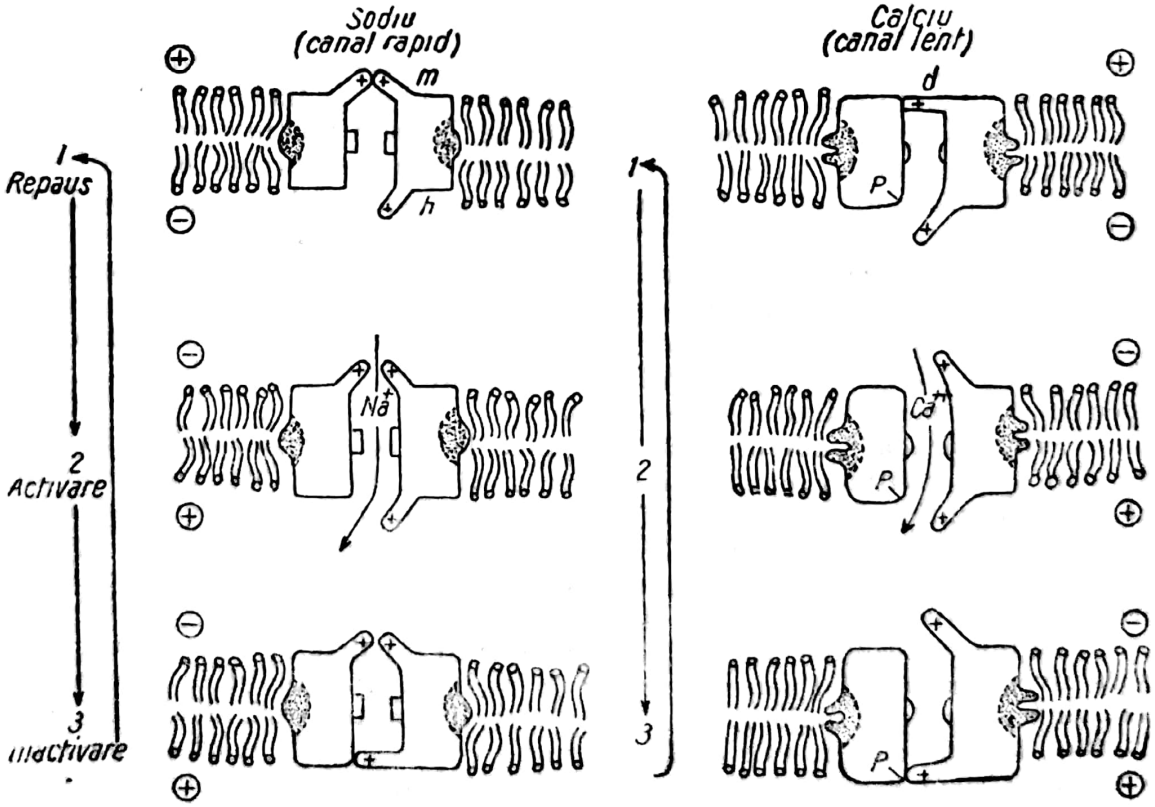


Fig. 16 — Structura canalului de sodiu (rapid) și de calciu (lent) — după Arnold M. Katz —.

Din starea de deschidere (care este foarte scurtă), canalul trece în starea inactivă, stare în care nu mai poate să răspundă la stimulul de depolarizare fiziologic, care a produs deschiderea canalului. Pentru a răspunde din nou el trebuie să treacă prin starea de repaus. Deci secvența stărilor canalului ar fi următoarea: repaus—deschidere—inactivare—repaus. În timpul stării de repaus se realizează reactivarea și ea se produce cînd potențialul de membrană se întoarce la starea de repolarizare (în care ionul de K iese din canal prin canalele de K).

În repaus porțile de activare ale canalelor sînt închise și cele de inactivare sînt deschise. Depolarizarea membranei determină deschiderea porților de activare și trecerea ionilor. Depolarizarea membranei provoacă, de asemenea, închiderea porții de inactivare, într-un timp mai mare decît cel necesar porților de activare să se deschidă. O dată ce poarta de inactivare este închisă, canalul rămîne în stare inactivă atît timp cît celula este depolarizată.

Închiderea și deschiderea canalelor (cel puțin a unor canale) sarcolemale e dependentă de timp și de voltaj.

Acțiunea drogurilor (și în special a celor antiaritmice) de a rări rata depolarizării fibrei cardiace depinde nu numai de concentrația drogului, dar și de faptul dacă fibra cardiacă a fost sau nu stimulată (stimularea fibrei mărește efectele inhibitorii ale antiaritmicelor).

S-au imaginat mai multe mecanisme posibile ale acțiunii drogurilor la nivelul canalelor sarcolemale și ne propunem să le rezumăm (după Katz și colab.):

1) Substanțele antiritmice pot intra direct în canal pentru a bloca trecerea ionilor prin membrană.

2) Incorporarea unui drog amfifilic în membrana bistratificată cu expansiunea membranei, împingerea laterală a ei și închiderea canalului.

3) Îngroșarea membranei provocată de inserția porțiunilor hidrofobice ale medicamentului în mijlocul zonei hidrofobice a membranei bistratificate.

4) Deplasarea calciului și separarea, în acest fel, a capetelor fosfolipidice cu destabilizarea situsurilor de legare a calciului.

5) Interacțiunea cu regiunile hidrofobice ale proteinelor canalelor și închiderea consecutivă a canalelor.

Canalele de sodiu din nerv și mușchiul cardiac pot fi inactivate în mod selectiv și specific prin tetrodotoxin, un compus care leagă în mod specific și cu mare afinitate membrana.

Prin blocada β-adrenergică se ajunge la o scădere a cAMP citozolic. Se pare că activitatea canalului lent se poate realiza numai cînd proteina canalului membranar a fost fosforilată de o proteinkinază — ciclic AMP-dependentă — ceea ce explică abilitatea cAMP citozolic redus prin agenții care blochează receptorii β-adrenergici, de a diminua numărul canalelor de calciu active de potențialul de acțiune.

Acțiunea agenților care blochează intrarea calciului trebuie urmărită și la nivelul mușchiului neted vascular, întrucît există situații în care acțiunea lor terapeutică e majoră, Ne referim la tratamentul variantei de angină, în care, la ora actuală, existența spasmului coronarian pe marile trunchiuri coronare (spontană sau provocată) a putut fi evidențiată în mod cert.

Se știe că prin creșterea concentrației ionului activator se dirijează procesul contractil în celulele mușchiului neted vascular. Această creștere

Scanned with OKEN Scanner

poate fi datorată unei permeabilități crescute a membranei celulare pentru calciul extracelular (calciu de intrare) sau unei mobilizări a calciului din depozitele celulare (exemplu reticulul sarcoplasmic și situsurile superficiale de legare).

Intrarea calciului în celulele mușchiului neted vascular activat poate fi împiedicată prin concentrații scăzute pînă la moderate, ale unor agenți farmacologici (cinarizină, diltiazem, flunarizină, lidoflazină, metoxiverapamil, nifedipină, verapamil).

Apariția unui tonus miogenic depinde de disponibilitatea calciului extracelular și poate fi atribuit unei depolarizări spontane a membranei celulare din mușchiul neted vascular, care la rîndul său crește permeabilitatea pentru ionul activator, posibil prin deschiderea canalelor specifice. Blocanții intrării calciului s-au dovedit activi în inhibarea activității miogenice în venele porto-mezenterice (nifedipina, verapamilul); în organismul intact scade rezistența periferică și, consecutiv, presiunea sanguină.

În privința ionilor de K amintim că pe celulele musculare netede vasculare ei provoacă depolarizarea membranei celulare și cresc intrarea calciului extracelular probabil prin deschiderea canalelor, prin porțile de activare.

S-a stabilit că în vasele sanguine izolate, răspunsurile la concentrațiile înalte de K dispar în absența calciului extern și pot fi antagonizate prin toți blocanții intrării calciului acutalmente cunoscuți.

Importanța sistemului nervos simpatic este esențială pentru funcția vasculară. Norepinefrina eliberată din nervii adrenergici se leagă de receptorii α-adrenergici ai membranei celulare a musculaturii netede vasculare (α-adrenoceptorii postjoncționali). Această legare inițiază contracția. Contribuția ionilor de calciu (provenind fie din spațiul extracelular — calciu de intrare — fie prin mobilizarea calciului intracelular) variază, în funcție de activarea α-adrenergică.

Există cel puțin 2 subtipuri de α-adrenoceptori (α_1 și α_2). Atît în artere cît și în vene verapamilul inhibă răspunsurile contractile la agoniștii α_1-adrenergici. S-a susținut (De Mey și colab. citați de Vanhoutte) că simularea α_1-adrenergică a mușchilor netezi vasculari provoacă o creștere preferențială a intrării calciului; stimularea α_2-adrenergică determină o creștere preferențială a mobilizării calciului din depozitele intracelulare.

Blocanții intrării calciului pot, așa cum am mai spus, să prevină spasmul coronarian din angina Prinzmetal. S-a demonstrat, pe artere coronare izolate, abilitatea drogurilor care blochează intrarea calciului de a preveni spasmul provocat de diferite substanțe (și în special de ergonovină). În tratamentul anginei pectorale efectul lor deprimant pe celulele miocardice poate reduce cantitatea de muncă prestată de inimă și contribuie la restabilirea balanței dintre oferta de oxigen și necesitățile metabolice ale miocardului.

Alte efecte în plus ale acestor medicamente ar consta în: reducerea descuamării endoteliale și scăderea agregabilității plachetare, contribuind în acest fel la încetinirea progresiunii procesului de ateroscleroză.

Inhibiția activității canalului lent în mușchiul neted vascular și miocard produce o gamă variată de efecte benefice în diverse tulburări cardiocirculatorii ca: aritmii, ischemia miocardică și hipertensiunea arterială (Ellrod și colab. — 221 -). Inhibitorii de calciu constituie, ca și betablocantele, un grup eterogen cu efecte hemodinamice rezultînd din modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficarea alurii ventriculare, a presarcinii, a postsarcinii şi a fluxului coronarian. Efectele salutare în angina de efort s-ar explica prin reducerea travaliului inimii, ca şi beta-blocantele. Antagoniştii de calciu sînt indicaţi la bolnavii cu angor de efort, la care blocada beta-adrenergică este contraindicată (bronhospasm, boală vasculară periferică). Inhibitorii de calciu sînt vasodilatatori puternici. Această acţiune esenţială le conferă prioritatea în toate cazurile în care spasmul coronarian este implicat în mecanismul patogenic al angorului şi chiar al infarctului (vezi capitolul referitor la spasmul coronarian). Se consideră chiar că în angina de tip Prinzmetal

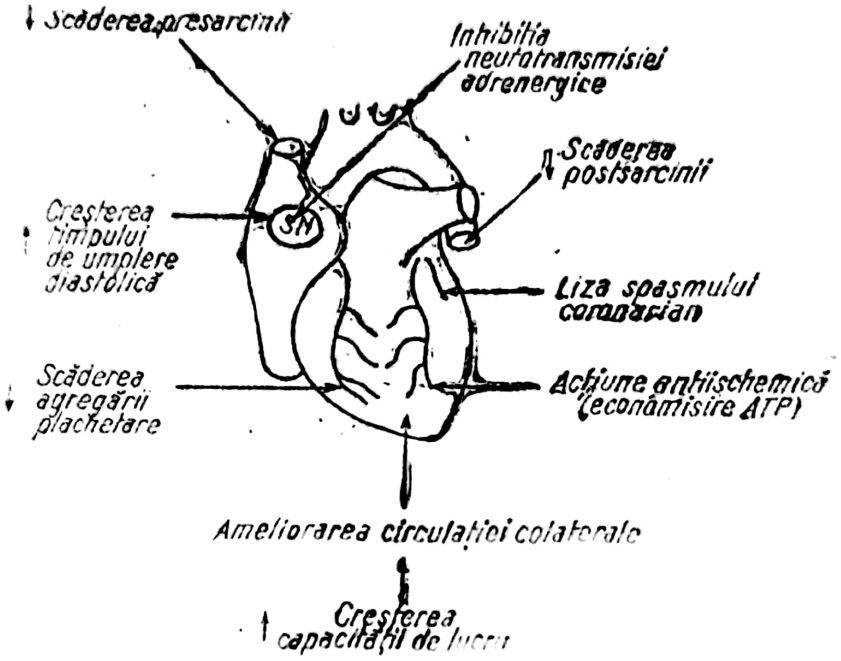


Fig. 11 — Multiple acţiuni benefice asupra inimii, în cardiopatia ischemică, ale agenţilor blocanţi ai intrării calciului (după P.M Vanhoutte, 1981).

şi în toate cazurile de spasm coronarian beta-blocantele ar fi contraindicate, ele putînd să agraveze spasmul. Experienţa noastră în angina Prinzmetal confirmă adesea rolul agravant al propranoluluolui.

Indicaţiile antagoniştilor de calciu pot fi sistematizate (în acord cu opinia lui Lancelin şi colab. — 418 —) astfel:

1. Angina pectorată. Antagoniştii de calciu: diminuă tensiunea parietală prin acţiunea lor pe presiunea arterială; deprimă, în mod variabil, contractibilitatea miocardică; au acţiune variabilă asupra alurii ventriculare; dilată vasele coronare (acţiune de dizolvare a spasmului coronar).

Din aceste acţiuni se desprinde utilizarea inhibitorilor de calciu în: varianta de angină pectorală (angina Prinzmetal); iminenţa de infarct miocardic (unde pot înlocui beta-blocantele sau să li se asocieze); angorul sever rebel la drogurile clasice; infarctul miocardic acut (necomplicat cu insuficienţa cardiacă); angorul de efort cu spasm.

2. Tulburările de ritm. Verapamilul este medicament de elecţie în tulburările de ritm supraventriculare (pentru reducerea lor, în administrarea intravenoasă, sau pentru prevenirea lor, în administrarea orală).

Scanned with OKEN Scanner

3. Hipertensiunea arterială. Nifedipina este un medicament de elecție. Relativ recent se recomandă, pentru a i se crește eficacitatea, asocierea cu α-metil-dopa.

4. Cardiomiopatia obstructivă. Există încercări încurajatoare cu Verapamilul.

Medicamentele cel mai frecvent utilizate sînt: nifedipina (Adalat) (comprimate de 10 mg; doză zilnică 30—60 mg); diltiazemul (Tildiem) (comprimate de 60 mg; doza zilnică de 180—360 mg); maleatul de perhexilină (Pexid) (comprimate de 100 mg; doza zilnică de 200 mg); verapamilul (Isoptine) (comprimate de 40 mg și 120 mg; doza zilnică este de 120—480 mg); prenilamina (Segontin, Agozol) (comprimate de 60 mg).

În afara acestor droguri se mai cunosc și altele mai puțin folosite: Indapamide (Fludex); metoxiverapamil (compusul D 600); Fendiline; Bepridil (Angopril).

Maleatul de perhexilină (Pexid) este din ce în ce mai puțin folosit din cauza efectelor secundare pe care le induce: hepatită sau neuropatie periferică. Monitorizînd concentrația plasmatică a drogului, Morris Pamela și colab. au constatat, în cazurile de toxicitate (neuropatie periferică, hepatită, vedere încețoșată, greață) niveluri ale perhexilinei de peste 700 ng/ml. Aceste efecte secundare au fost reversibile prin reducerea dozelor. Autorii conchid că medicamentul ar putea fi utilizat pe termen lung cu condiția de a se realiza monitorizarea concentrațiilor sale plasmatice la intervale regulate.

Pentru a cunoaște modalitățile de acțiune ale antagoniștilor de calciu, care le recomandă în mod diferențiat, le redăm sub forma unui tabel (după Lancelin și colab. — 418 —). (tabelul IV)

Tabelul IV

	Insuficiența coronariană				*Alte indicații*	
	Vasodilatație arterială periferică → Ta ↓ → Tens. parietală a ventr. sting	*Contractilitate ↓*	*Vasodilatație coronariană (și prevenirea spasmului)*	*Acțiune cronotropă*	*Efecte antiaritmice*	*Efecte hipotensoare*
Prenilamina	+	+	+	—	—	—
Verapamil	+ +	+ +	+ + +	—	+	±
Maleat de perhexilină	+	+	+	—	—	—
Nifedipin	+ + +	+	+ + +	+*	—	+
Diltiazem	+ +	+	+ + +	—	?	+
Bepridil**	+	+	?	—	?	?

* Indirect.
** Proprietăți necunoscute încă în totalitate.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest tabel se remarcă acțiunea vasodilatatoare coronariană maximă la nifedipin (Adalat), diltiazem (Tildiem) și verapamil (Isoptine). Acțiunea antiaritmică este dovedită pentru verapamil. Efecte hipotensoare maxime se semnalează la nifedipin. Scăderea tensiunii parientale a ventriculului stîng este maximă la nifedipin, apoi la diltiazem și verapamil. Contractilitatea este cel mai mult scăzută la verapamil.

Utilizarea antagoniștilor de calciu va trebui să țină cont de cîteva noțiuni importante (118):

1) Folosite în doze mari medicamentele inhibitoare de calciu, în cardiopatia ischemică, pot expune la fenomenul de „furt coronarian" (hiperemia teritoriului sănătos printr-o puternică vasodilatație coronariană).

2) Medicamentele beta-blocante pot favoriza spasmul coronarian, pe care antagoniștii de calciu îl dizolvă și îl previn.

3) Antagoniștii de calciu pot fi asociați, cu prudență, cu medicamentele beta-blocante.

4) Prudență în cazul administrării inhibitorilor de calciu în tulburările de conducere sinuzală sau atrio-ventriculară.

5) Necesitatea individualizării dozelor.

6) Antagoniștii de calciu pot fi folosiți la astmatici.

7) Asocierea cu nitrați este posibilă și complementară.

Experimentările făcute pe cîini (Henry și colab. — 333 —) au demonstrat că nifedipina crește fluxul colateral în miocardul ischemic acut și irigația sanguină, astfel ameliorată, este acompaniată de o performanță contractilă crescută. S-a concluzionat, de asemenea, că acțiunea protectoare a drogului asupra miocardului ischemic nu este mediată predominant de un efect cardioplegic, care limitează nevoile metabolice ale miocardului în risc.

S-a urmărit, tot în condiții experimentale (pe iepuri și cîini) să se studieze efectul nifedipinei privind prezervarea funcției miocardice postischemice și integritatea structurală (133). S-a constatat că nifedipina are un efect benefic pe miocardul postischemic și asupra acumulării mitocondriale de calciu.

Administrarea de nifedipină, la debutul infarctului miocardic acut, crește fluxul sanguin spre zonele ischemice ale infarctului miocardic, constatîndu-se, în același timp, o diminuare a pierderii creatinkinazei. Se remarcă, în acest fel, o reducere de două sau trei ori a volumului leziunii ischemice induse de ocluzia arterei descendente anterioare stîngi. S-a constatat că nifedipina protejează performanța și structura miocardului la 2 ore de ischemie globală în timpul *bypass*-ului cardio-pulmonar hipotermic, ceea ce o indică drept adjuvant în timpul cardioplegiei prin răcire la intervențiile pe cord.

S-au făcut încercări de administrare a nifedipinei pe cale intravenoasă sau intracoronariană (370) și s-a stabilit că eficacitatea administrării intravenoase (efectul antianginos) depinde de doza folosită. Se consideră că efectul antianginos nu este datorit unei rezistențe arteriolare coronariene scăzute (sau unui flux global coronarian crescut). El este aparent corelat cu un mecanism care include o influență directă asupra miocardului însuși (369).

Utilizarea nifedipinei în angina pectorală stabilă a fost urmată de efecte bune, legate de doza administrată. Aceste efecte s-au concretizat

Scanned with OKEN Scanner

prin: diminuarea numărului de accese anginoase, scăderea consumului de tablete de nitroglicerină și creșterea duratei efortului pe covor rulant. Se pare că rezultatele se explică prin scăderea dublului produs, probabil într-un mod similar cu cel al terapiei cu nitrați cu acțiune lungă (Moskowitz — 529 —).

Este unanim recunoscut (atît în experiment acut, cît și în experiment cronic) că nifedipina este medicamentul cel mai eficace (și deci cel mai indicat) în spasmul coronarian (spontan sau indus). În experiența lui Serruys și colab. (692, 693) administrarea intracoronariană de nifedipină a dus la o dispariție promptă a spasmului. La 27 din 31 pacienți cu angor instabil, cu durere precordială în repaus și modificări semnificative ale fazei de repolarizare, rezistente timp de 8 ore la o beta-blocadă adrenergică maximă, introducerea de nifedipină a dus la dispariția durerii în decurs de 2 ore.

În varianta de *angor pectoris* Goldberg și colab. (291) au semnalat dispariția crizelor anginoase (într-un stadiu inițial, aproape la toți pacienții), apoi în tratament cronic la 60—70% din bolnavi. Eficacitatea medicamentului s-a evidențiat prin testele de provocare a spasmului (testul presor la rece sau testul cu maleat de ergonovină), care nu au mai putut documenta spasmul după administrarea nifedipinei.

La bolnavii cu spasm coronarian intratabil, cu testul de provocare cu ergonovină pozitiv și cu aspectul coronarografic normal, terapia cu nifedipină a fost deosebit de eficace, dar s-a remarcat faptul că scăderea dozei sau abandonarea tratamentului a condus la o recurență a crizelor anginoase (Heupler, Proudfit — 336 —).

Spasmul coronarian poate fi implicat azi nu numai în patogeneza anginei Prinzmetal, dar chiar și a anginei clasice sau a infarctului miocardic (Maseri și colab.).

Studiile lui Gunther și colab. (302) au evidențiat efectul bun al nifedipinei în angina clasică în care spasmul coronarian este implicat (prin sistemul nervos α—adrenergic), iar răspunsul la blocanți —adrenergici sau nitrați este modest. În asemenea circumstanțe nifedipina se înscrie ca o asociere medicamentoasă utilă.

Efectele hemodinamice ale nifedipinei și diltiazemului au fost apreciate la pacienții cu infarct miocardic acut tratați cu acești antagoniști de calciu (Théroux și colab. — 755 —; Debaisieux și colab. — 177 —). Efectele administrării orale a nifedipinei au apărut la 15 minute și au atins un maximum la o oră. S-au remarcat: scăderea presiunii arteriale medii, scăderea rezistenței vasculare periferice, creșterea frecvenței cardiace și a indexului cardiac. În privința diltiazemului efectele au apărut la 30 minute atingînd un maximum la 3 ore. Efectele hemodinamice s-au caracterizat prin: scăderea presiunii arteriale medii, a rezistenței vasculare periferice, a frecvenței cardiace și a indexului cardiac. Presiunea capilară pulmonară nu a evidențiat modificări semnificative pentru nici unul din droguri.

Diferențele semnalate între nifedipin și diltiazem, în privința efectelor hemodinamice, se explică prin faptul că acțiunea predominantă a nifedipinei este o vasodilatație arterială cu creșterea debitului cardiac, în timp ce diltiazemul provoacă o diminuare a consumului de oxigen al miocardului.

Scanned with OKEN Scanner

Proba de efort, în cazul unui bolnav cu cardiopatie ischemică supus unui tratament cu nifedipină, poate semnala o ameliorare substanțială. Explicația acestui fenomen ar trebui căutată în scăderea semnificativă a presiunii medii și a presiunii diastolice, cu diminuarea consumului miocardic de oxigen (Faris și colab. — 238 —).

În sindromul intermediar rebel la tratamentul cu propranolol (80—320 mg/zi) asociat cu nitrați cu acțiune lentă (Isosorbid 240—320 mg/zi) sau nitroglicerină (sub formă de unguent) administrarea de nifedipină (30—120 mg zilnic!) a dus la dispariția fenomenelor dureroase și a amînat sau a evitat indicația de *bypass* aorto-coronarian chirurgical (Moses și colab. — 528 —).

S-a urmărit efectul nifedipinei asupra relaxării ventriculului sting la un grup de pacienți cu boală coronariană, comparativ cu alți bolnavi cărora nu li s-a administrat drogul. S-a constatat (Rousseau și colab. — — 658, 660) că în ciuda efectelor similare (inotrop negative) relaxarea ventriculului stîng este mult mai alterată la pacienții tratați cu nifedipină, ceea ce ar sugera un metabolism latent anormal al calciului la subiecții cu cardiopatie ischemică.

Teoretic, în calitate de inhibitor de calciu, nifedipina ar trebui să aibă un efect inotorop negativ. Dealtfel, studiile experimentale pe fibră musculară izolată au demonstrat acest efect inotrop negativ. Folosirea în terapie a drogului și investigațiile hemodinamice la om i-au permis lui Serruys, Brower și colab. (691, 692) să nu constate acest efect.

În administrarea intravenoasă nifedipina a produs o scădere a presiunii sistemice în repaus, în timpul stimulării prin *pacing* atrial o diminuare a tensiunii diastolice; diminuarea presiunii sistolice se explică printr-o vasodilatație periferică. Reducerea postsarcinii, independent de efectele hemodinamice coronariene, este în sine favorabilă, iar ameliorarea indicilor de contractibilitate, în timpul perioadei de stimulare atrială sugerează o ameliorare intrinsecă a metabolismului celular miocardic. După introducerea intracoronariană a nifedipinei toți parametrii izovolumetrici ai contracției și ai relaxării au fost deprimați, în timp ce presiunea telediastolică a crescut semnificativ. Aceste efecte se explică prin decuplarea electromecanică prin inhibarea influxului intracelular de calciu; această decuplare determină o cardioplegie tranzitorie responsabilă ea însăși de o reducere importantă a consumului miocardic de oxigen. Concomitent cu reducerea consumului de O_2 există o vasodilatație coronariană și un debit sanguin crescut. Practic, introducerea intracoronariană de nifedipină, prin efectele pe care le produce, își justifică administrarea în mod preventiv înaintea dilatării angioplastice transluminale.

În mod experimental, pe iepuri, Nayler (533) a evidențiat capacitatea unor antagoniști de calciu (nifedipina, verapamilul) alături de unele beta-blocante (propranolol și oxprenolol) de a preveni mitocondriile de supraîncărcarea cu calciu.

S-a încercat să se compare efectele asocierii unui inhibitor de calciu (nifedipina) cu un beta-blocant cardioselectiv (atenololul) în comparație cu asocierea aceluiași beta-blocant cu nitroglicerina (Broustet și colab. — 87 —). Rezultatele acestui studiu comparativ s-au concretizat în următoarele: există diferențe ușoare între cele două tipuri de asociere; se remarcă o creștere insuficientă a tensiunii arteriale în timpul efortului la combinația

atenolol+nitroglicerină; absența apariției durerii anginoase la efort în condițiile asocierii atenololului cu nifedipina.

Am semnalat deja faptul că în unele cazuri de angină de efort adăugarea nifedipinei la o terapie beta-blocantă este urmată de rezultate favorabile. Cu toate acestea unii autori bine cunoscuți ca Opie și White (558), e drept pe un număr mic de bolnavi cu angor stabil și hipertensiune arterială, au constatat că adăugarea inhibitorului de calciu la beta-blocant are mai degrabă un efect hipotensor decît unul antianginos. De asemenea ei recomandă, în cazul în care se remarcă o hipotensiune excesivă, să se suprime nifedipina și nu beta-blocantul.

Efectul nifedipinei asupra fluxului sanguin miocardic regional a fost studiat, în comparație cu nitroglicerina, atît în zonele miocardice irigate de coronare normale cît și în cele irigate de artere semnificativ stenozate, la bolnavi cu cardiopatie ischemică. S-a putut constata (226) că ambele droguri reduc dublul produs (alura ventriculară × tensiunea arterială). Fluxul sanguin miocardic scade după nitroglicerină, în ciuda efectului antianginos al acesteia, reflectînd o ajustare autoreglatoare la nevoile metabolice reduse. Spre deosebire de aceasta, fluxul sanguin miocardic în zonele stenozate crește puțin după nifedipină indicînd un ușor efect vasodilatator asupra rezistenței arteriolare a vaselor.

Cercetări hemodinamice au vizat și modalitățile de acțiune în boala coronariană a unui alt inhibitor de calciu, frecvent utilizat în practica medicală, verapamilul. S-a putut concluziona (125) că acest agent terapeutic: scade presiunea aortică medie, presiunea medie pulmonară, dublul produs și consumul miocardic de oxigen; fluxul sanguin în sinusul coronarian crește, iar frecvența cardiacă și indexul cardiac rămîn practic nemodificate.

Este bine de știut, și lucrul acesta a fost dovedit experimental, că verapamilul nu previne creșterea influxului de calciu în condițiile reperfuzării (Bourdillon și colab . — 81 —).

Experiența clinică a eficacității antianginoase a fost dovedită prin reducerea importantă a numărului de crize anginoase și a numărului de comprimate de nitroglicerină folosite. Diminuarea crizelor dureroase s-a consemnat și în repaus și în timpul testului de efort. Efectele secundare ale drogului (constipație, alungirea intervalului PR) au fost minime și tranzitorii (Balasubramanian și colab. — 26 —).

Pragul anginos (Sowton) crește considerabil după administrarea de verapamil, sub influența *pacing*-ului atrial (Ferlinz și colab. — 243 —).

Așa cum am amintit deja creditul major ce i se acordă verapamilului printre inhibitorii de calciu folosiți în cardiopatia ischemică se referă la virtuțile sale antiaritmice, în special în disritmiile supraventriculare. Dealtfel el a fost întrebuințat cu succes și în tahicardia supraventriculară din sindromul de preexcitație ventriculară (Platt și colab. — 598 —).

O lucrare românească (Iliescu, Drăghici și colab. — 353 —) a urmărit eficacitatea verapamilului în tahiaritmiile supraventriculare apărute în infarctul miocardic acut și a căror frecvență s-a estimat la circa 10% din cazuri (8% în statistica C.C.U. a ASCAR). Administrat intravenos (sub formă de bolus) în fibrilația atrială cu ritm rapid, în flutterul atrial cu conducere 2/1 și în tahicardia paroxistică supraventriculară în condițiile unui infarct miocardic acut, medicamentul a condus la dispariția (imediată sau în decurs de 60 de secunde) a disritmiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că verapamilul are și o acțiune antiagregantă plachetară. Chierchia, Crea și colab. au evidențiat faptul că efectele antiagregante plachetare remarcabile ale verapamilului pot fi demonstrate atît *in vitro* cît și *in vivo* și că aceste efecte se pot asocia proprietăților principale de blocare a intrării calciului în canalele lente. Virtuțile antiagregante plachetare constituie un argument în plus pentru folosirea acestui drog în terapia coronarienilor.

Diltiazemul (produsul comercial Tildiem) ocupă de asemenea un loc important printre antagoniștii de calciu. În linii mari el frînează intrarea calciului în celula miocardică și liberarea sa la nivelul sistemului contractil. În felul acesta activitatea ATP-azei (implicată în furnizarea energiei necesare procesului contractil) este diminuată. Consumul de oxigen al miocardului este diminuat prin Tildiem (428) și deși medicamentul are un ușor efect cronotrop negativ nu este un depresor al funcției miocardice. Vasodilatația periferică, explicată de acțiunea sa miorelaxantă, reduce travaliul ventriculului stîng prin diminuarea postsarcinii, care facilitează ejecția sistolică. Creșterea aportului de oxigen se explică prin acțiunea miorelaxantă pe celulele netede ale coronarelor scăzînd rezistența acestora și crescînd astfel debitul arterial.

Eficacitatea acestui agent terapeutic se poate dovedi prin reducerea crizelor anginoase și a comprimatelor de nitroglicerină folosite. Acțiunea spasmolitică îl face util în special în angina de tip Prinzmetal.

Este necesar să fie administrat de 3 ori pe zi (cîte 60 mg) deoarece semiviața lui este de 8—10 ore.

În angina stabilă eficacitatea Diltiazemului a fost probată prin testul de efort într-un studiu „dublu-orb" (Horrark și Bruce), apreciindu-se că rezultatele cele mai bune se obțin în dozele cele mai mari (240 mg/zi).

În angina spontană Nakamura și colab. (536) au remarcat o reducere semnificativă a crizelor dureroase (față de un lot tratat cu placebo), iar în angina de efort medicamentul a prelungit durata efortului și a redus denivelarea segmentului ST.

Dacă efectele diltiazemului sînt mai bine cunoscute în condițiile administrării orale a lui, se știe mai puțin despre acțiunea lui în administrarea intravenoasă. Studiile întreprinse în acest scop (Tubau și colab. — 762 —) au stabilit că medicamentul acționează în primul rînd ca un coronarodilatator, scade presiunea arterială sistolică și rezistența vasculară sistemică și crește fluxul sanguin în sinusul coronar. Acțiunea sa cronotrop negativă este mult întîrziată în comparație cu reducerea postsarcinii. Rezultă, în general, că diltiazemul induce o reducere semnificativă a consumului miocardic de oxigen.

Acțiunea drogului s-a demonstrat, în condiții experimentale, că nu s-ar aplica direct asupra disfuncției miocardului ischemic, ci asupra colateralelor (fluxul sanguin în acestea crește) dependente de zona miocardică ischemică (532).

Un alt drog din grupa blocanților intrării calciului, folosit în special în Belgia din 1969, este lidoflazina. Ea este un drog sintetic și se administrează în doză de 120 mg, de trei ori pe zi. Experimentat pe o perioadă medie de 6 luni (Gobel și colab.) s-a constatat efectul ei benefic concretizat prin reducerea dublului produs (presiunea arterială x alura ventriculară) în efort, prin efectele sale asupra frecvenței cardiace și prin scăde-

Scanned with OKEN Scanner

rea rezistenței vasculare sistemice. Drogul scade rezistența vasculară coronariană și antagonizează procesele, care conduc la o creștere a tonusului vasomotor coronarian.

Un studiu pe 7 luni a permis lui Shapiro și colab. să constate că terapia cu lidoflazină duce la dispariția anginei, la creșterea capacității de travaliu fizic și la o ameliorare a perfuziei miocardice regionale în timpul efortului.

De remarcat este faptul că efectul acestui medicament se constituie în timp (el devine maxim după 3—4 luni de tratament).

O sistematizare succintă a efectelor secundare ale folosirii blocanților intrării calciului ni se pare utilă și o vom face folosindu-ne de studiul lui Parisi și colab.

— Nifedipina poate prezenta: edem peronier, cefalee, ameteli, *tinitus*, oboseală, congestie nazală, *flushing*, hipotensiune.

— Verapamilul poate induce: constipație, cefalee, ameteli, greață, somnolență, palpitații, creșterea intervalului PQ pe ECG (grade mai mari de bloc apar după administrarea i.v., adesea la cei ce primesc beta-blocante).

— Diltiazemul poate determina: cefalee, *flushing*, ameteli, nervozitate, somnolență.

— Lidoflazina se poate însoți de: ameteli, cefalee, oboseală, dureri în membrele inferioare, vedere încețoșată.

— Perhexilina poate provoca, în doze mai mari, o afectare hepatică și o neuropatie periferică.

Experiența noastră cu inhibitorii de calciu, neconcretizată într-un anume studiu, a vizat folosirea prenilaminei (Agozol) și, mai rar, a nifedipinei (Adalat) și a verapamilului (Isoptine). Efectele benefice s-au consemnat în condițiile în care spontan sau provocat (prin testul cu maleat de ergonovină) am reușit să punem în evidență un spasm coronarian (*de novo*, secundar sau postinfarct miocardic). Aceste efecte s-au remarcat și în condițiile în care spasmul coronarian a fost indus de un test de efort. De regulă, în aceste împrejurări bolnavii fie nu au beneficiat de beta-blocante, fie acestea au agravat tabloul clinic.

Această scurtă incursiune în domeniul terapiei cu antagoniștii de calciu poartă amprenta unui entuziasm oarecum inițial, pe care scurgerea timpului și acumularea de fapte experimentale sau clinice îl vor tempera sau, poate, îl vor confirma.

B. ANGIOPLASTIA TRANSLUMINALĂ CORONARĂ PERCUTANĂ

Explorările radiografice ale arterelor periferice și, apoi, ale coronarelor au indus ideea unei posibile intervenții nechirurgicale cu scopul evident de a dilata teritoriul vascular stenozat.

Este util să amintim aici faptul că Dotter și Judkins, în 1964, au încercat, prin folosirea unor catetere progresiv mai mari, să dilate arterele periferice stenozate prin leziuni aterosclerotice. S-a constatat însă că metoda preta la leziuni endoteliale putînd să genereze, în unele cazuri, embolii sau ocluzie. Tot Dotter (împreună cu Porstmann) au emis ipoteza utilizării unui cateter cu balon.

Scanned with OKEN Scanner

Este meritul lui Andreas Grüntzig, din Zürich, de a folosi un cateter special (dotat cu un balon distensibil la vîrful unui cateter flexibil). Prin umflarea acestui balon (cu Renografin și o soluție salină) porțiunea proximală a arterei coronare obstruate poate fi supusă pînă la o presiune de 4—6 atmosfere. Aplicarea acestei presiuni se face timp de cîteva secunde și poate fi repetată de mai multe ori pînă se obține ameliorarea. Evidențierea acestei ameliorări se constată prin scăderea tensiunii arteriale și prin arteriografie. Inițial Grüntzig a experimentat metoda pe inimi prelevate de la cadavre și pe inimi de cîini după crearea unei constricții coronariene pe cale chirurgicală. În felul acesta s-a putut stabili forma, mărimea și materialul din care s-a confecționat cateterul. Metoda este cunoscută sub denumirea de angioplastie transluminală coronară percutană.

În afară de folosirea acestei metode la Zürich alte 3 centre au colaborat la aplicarea ei (la San Francisco, New York și Frankfurt am Mein).

Primele 8 dilatări coronariene s-au realizat (la Zürich și San Francisco) intraoperator, în timpul practicării unui *bypass* aorto-coronarian (590). S-a colectat sîngele trecînd prin artera coronară nou dilatată și a fost examinat pentru resturi embolice, dar acestea nu au putut fi detectate. Dar prima angioplastie transluminală coronară percutană la om, în afara intervenției chirurgicale, a realizat-o Grüntzig și colab. la Zürich în septembrie 1977. De atunci și pînă în 1979 Rapaport (620) amintește că s-ar fi practicat această metodă (introducerea cateterului s-a făcut prin artera brahială la nivelul plicii cotului sau prin artera femurală) la peste 200 de pacienți în toată lumea. În octombrie 1980 Pepine, Margolis și Conti (590) semnalau faptul că peste 400 de pacienți din S.U.A. și Europa au fost supuși la această metodă nechirurgicală de dilatare a coronarelor. Grüntzig și colab. (299) au comunicat în octombrie 1979 rezultatele aplicării de către ei a acestei metode pe 163 de bolnavi cu cardiopatie ischemică diagnosticată coronarografic.

Succesul metodei terapeutice depinde în primul rînd de modul de *selecționare* a bolnavilor. Cele mai bune rezultate s-ar obține, în opinia celor ce au imaginat angioplastia transluminală, la pacienții la care procesul aterosclerotic coronarian interesează un singur vas mare, cînd leziunile sînt proximale, necalcifiate, iar funcția ventriculară stîngă este în linii mari conservată. Se pare că circa 80% din bolnavii cu cardiopatie ischemică supuși acestui mod de tratament au răspuns condițiilor amintite, avînd o singură arteră interesată. Dar se pare că acest deziderat nu-l satisface decît o mică proporție (4—5%) de pacienți la care s-a fixat diagnosticul de cardiopatie ischemică (620). Experiența acumulată pînă în prezent a demonstrat de asemenea faptul că aproximativ 1/3 din pacienții coronarieni nu pot beneficia de această dilatare, deoarece fie cateterul nu trece printr-un segment foarte stenozat, fie artera nu se dilată sub presiunea balonului (620).

Perfecționarea sistemului de cateter prin reducerea diametrului balonului cateterului (Simpson și colab.) au extins această metodă și la stenozele importante ale descendentei anterioare stîngi. Utilizarea unui astfel de cateter la 35 de pacienți, în medie 5,2 luni, a remarcat buna suportabilitate a procedeului. Nu a fost nevoie de efectuarea, în condiții de urgență, a unui *bypass* aorto-coronarian și nu s-au semnalat elemente care să semnifice prezența unui infarct miocardic. Proporția succesului a fost de

Scanned with OKEN Scanner

93% față de 54% la cateterele obișnuite. Restenozările prezente la 14% din pacienți au necesitat o redilatare efectuată cu succes. Evident timpul de urmărire este scurt.

În selecționarea bolnavilor la care această metodă poate fi practicată trebuie semnalat faptul că istoria clinică de angor trebuie să fie scurtă, iar angorul să nu fie controlat medicamentos (590). Crizele ischemice tranzitorii este necesar să fie evidențiate fie electrocardiografic, fie prin scintigrafia cu Thaliu^{201} în timpul unui acces dureros spontan sau în timpul unei crize dureroase, care apare la efort. Calcifierea coronariană constituie un impediment în practicarea angioplastiei transluminale și detectarea ei se realizează prin fluoroscopie. În selecționarea bolnavilor este bine ca pacienții susceptibili de această tehnică nechirurgicală să fie totuși candidați pentru un *bypass* chirurgical aorto-coronarian. Dealtfel, deși mortalitatea imediată a metodei este mică (1—2%), complicațiile care pot surveni impun efectuarea angioplastiei în condițiile în care o echipă chirurgicală este pregătită pentru a efectua imediat un *bypass* chirurgical aorto-coronarian. Metoda poate fi încercată și în stenozarea grefei de safenă din *bypass*.

Metodologia acestui procedeu nechirurgical are în vedere o introducere a cateterului prin metoda Seldinger, după un pretratament cu aspirină, nitroglicerină și nifedipină. În timpul dilatării se administrează heparină și dextran. Cateterul de dilatație este avansat prin ghid (fluoroscopie) dincolo de ostium. Prin injectarea unei mici cantități din substanța de contrast balonul este poziționat în locul dilatării, unde este umplut repede și apoi este dezumflat.

Succesul dilatării se apreciază prin reducerea gradientului de presiune între lumenul distal al cateterului dilatator și aortă. Terapia cu anticoagulante orale (warfarină) trebuie continuată cel puțin 6—9 luni, cînd se va face un nou control. Dacă după practicarea acestei tehnici angorul crește în intensitate și apar modificări electrocardiografice ale segmentului ST, se recomandă practicarea imediată a unui *bypass* aorto-coronarian chirurgical. Uneori ocluzia completă a vasului este consecința unui spasm coronarian, care — pentru a putea fi demonstrat — necesită administrarea de nitroglicerină intracoronarian.

Evaluarea fluxului coronarian și a metabolismului miocardic au fost folosite pentru aprecierea rezultatelor angioplastici transluminale coronare percutane. Constatările făcute de Williams și colab. (820) converg către ideea că angioplastia crește diametral lumenului coronarian și reduce gradientul poststenotic. Înainte de practicarea acestei metode bolnavii au fost supuși la un *pacing* atrial rapid care a făcut să apară durerea anginoasă, care s-a asociat cu: un metabolism anormal al lactatului, o ușoară creștere a fluxului coronar și a consumului de O_2 miocardic. După angioplastie *pacing*-ul atrial repetat nu a mai indus durerea anginoasă, extracția de lactat a fost păstrată, iar fluxul coronarian și consumul de O_2 au crescut mai mult decît înainte de practicarea procedeului.

Există la ora actuală metode care stabilesc efectul benefic al acestei metode printr-o coronarografie transversală cantitativă, care crește gradul de acuratețe al aprecierii (Mito, Raizner și colab.). Se folosesc măsurători biplane și se calculează suprafața lumenului pe baza unui model eliptic; formula utilizată este $[(a/2)^2 \times (b/2)^2 \times \Pi]$ în care a=axa scurtă și b=axa lungă.

Scanned with OKEN Scanner

Aplicînd această metodă la 8 pacienți (din care 4 cu *bypass* aorto-coronarian prin grefă de venă safenă) supuși angioplastiei transluminale s-a constatat: suprafața transversală medie a stenozei a fost inițial de 1,36 mm^2 și gradul stenozei a fost de 84,5%; gradientul transstenotic, prezent la 7 din 8 bolnavi, a fost în medie de 27,1 mm Hg. După angioplastie suprafața transversală a stenozei a fost de 5,28 mm^2 și gradul stenozei a scăzut la 47,5%; gradientul transstenotic a dispărut la 6 din 7 subiecți.

Se pare că toleranța la efort și parametrii hemodinamici ai funcției ventriculului stîng se ameliorează după angioplastie (Sigwart și colab.).

Complicațiile metodei pot fi grupate în două mari categorii (590): 1) minore și locale (tromboză sau hematom la locul de inserție a cateterului); 2) majore (infarct miocardic sau iminență de infarct) prin disecția arterei coronare sau embolizare.

Pepine și colab. (590) consideră că acumularea de experiență în practicarea acestui procedeu chirurgical face să scadă numărul complicațiilor. Astfel dacă în primele 50 de cazuri Grüntzig amintea o incidență a infarctului miocardic acut de 5% sau o iminență de infarct la 9% cu un deces, în a doua serie de 50 de bolnavi nu au fost decese, iar infarctul miocardic acut s-a semnalat doar la 2% din pacienți.

În *statistica* ultimă a lui Grüntzig și colab. (299) se semnalează aplicarea acestei metode la 163 pacienți cu cardiopatie ischemică avînd o vîrstă medie de 51 ani. Bolnavii au fost evaluați din punct de vedere clinic, li s-a practicat un test de efort și angiografie înainte de angioplastie și la 6—9 luni după ea. Rezultatele pot fi concretizate în: constatarea unui succes anatomic la 62% cu o reducere medie a gradului de stenoză de la $84 \pm 9\%$ la $34 \pm 16\%$; 7% din pacienți au necesitat *bypass* aorto-coronarian chirurgical; la 1,2% din bolnavi au apărut unde Q (de semnalat că acești bolnavi aveau 2 sau 3 vase afectate); moartea tardivă s-a remarcat la 1,2% din pacienți (la care trunchiul principal al coronarei stîngi era interesat); proporția recurențelor, într-un timp de urmărire medie de 6 luni a fost de 43% la nivelul grefelor de venă safenă (care au fost dilatate) și de 10% la nivelul arterelor coronare; 89% din bolnavi prezentau o ameliorare clinică și coronarografică, ameliorare care le normaliza capacitatea de travaliu (e vorba însă de pacienți cu un singur vas afectat). Concluzia generală ce se degajă din acest studiu consideră că angioplastia transluminală poate da rezultate bune dacă este practicată la bolnavi cu afectarea unui singur vas; ea incită la precauție în ceea ce privește aplicarea ei la bolnavi la care coronarografia decelează fie o stenoză a trunchiului principal al coronarei stîngi, fie stenozări pe ramuri multiple.

Într-o comunicare relativ recentă (1981) Marco, Gonel și colab. amintesc un studiu multicentric, la care au colaborat 29 de echipe. S-a practicat angioplastia transluminală la 819 cazuri obținîndu-se 543 succese (66%) și 276 eșecuri (34%). În lumina acestor experiențe s-ar concretiza mai bine indicațiile acestei metode terapeutice. Ea ar fi rezervată:

— pacienților cu angor sever și relativ recent;

— cazurilor cu stenoză monotronculară strînsă, scurtă (sub 1 cm), necalcifiată, accesibilă, fără cuduri prea pronunțate, fără o ramură de diviziune la nivelul sau imediat după stenoză;

— bolnavilor a căror arteră supusă dilatării trebuie să aibă un diametru de cel puțin 2 mm.

Ținînd cont de aceste indicații, procedeul este relativ rar întrebuințat și autorii apreciază că doar 7% din pacienții coronarografiați ar putea beneficia de angioplastie.

Cîteva date de ordin medicamentos trebuie luate în considerație. În acest sens pacienții selecționați trebuie tratați în prealabil cu antiagregante plachetare și în timpul procedeului vor primi 10 000 u. heparină i.v. și o perfuzie cu Dextran pentru evitarea formării de trombuși. Folosirea trinitrinei și a blocanților intrării calciului se recomandă pentru evitarea spasmului coronar.

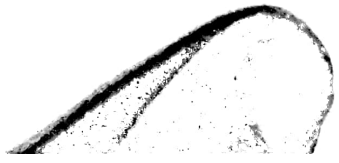
Rata restenozărilor la 28 de luni ar fi de 10%.

Problema indicațiilor corecte și deci și a obținerii unor rezultate bune a fost studiată și anatomopatologic (130).

Lee și colab. (430) au urmărit abilitatea angioplastiei transluminale percutane de a realiza o dilatare efectivă, folosind în acest scop cateterul cu balon imaginat de Grüntzig la 12 inimi prelevate de la cadavre, curînd după deces, și la care intervenția a fost realizată pe 21 zone stenotice necalcifiate, incluzînd fiecare una din cele 3 artere coronare mari. Concluziile la care au ajuns autorii demonstrează faptul că angioplastia a fost aplicată cu rezultatul cel mai bun (documentarea s-a făcut prin practicarea de coronarografii) la nivelul lezuinilor proximale discrete și necalcifiate ale arterei coronare drepte și a descendentei anterioare stîngi. În schimb, leziunile calcifiate, tortuoase, cu localizare medie sau distală, ca și cele care interesează circumflexa stîngă au fost abordate cu dificultate sau chiar de loc. Examenul histopatologic a remarcat mai frecvent, pe lîngă procesul de ateroscleroză, disrupții endoteliale. O dilatare dincolo de diametrul normal al arterei coronare a provocat ruptură vasculară. În acest fel studiul realizat consideră că poate extinde elucidarea valorii și a limitelor angioplastiei transluminale la pacienți care trebuie selecționați în mod judicios, după o prealabilă coronarografie, pentru înlăturarea nechirurgicală a obstrucției coronare.

Printre complicațiile socotite redutabile în angioplastia percutană transluminală se înscrie și disecția intimală. Dorros și Spring (198) au remarcat-o la 6 din 14 pacienți. Din acești 6 bolnavi 5 au fost asimptomatici. Din cei 5 asimptomatici unul a prezentat ulterior o angină pectorală timp de o săptămînă și a fost restudiat la 3 luni, cînd i s-a constatat o stenoză marcată și a necesitat o nouă angioplastie. Ceilalți 4 pacienți au rămas asimptomici. Bolnavul asimptomic se plîngea de dureri toracice și prezenta supradenivelări ST, fenomene care au dispărut spontan. Nici un astfel de pacient nu a prezentat semne de necroză miocardică (examen enzimologic, scintigramă, ECG). Autorii conchid că disecția intimală la bolnavii cu cardiopatie ischemică supuși la angioplastie transluminală este un fenomen la care ne putem aștepta, dar ea nu trebuie să constituie un semn de alarmă.

O inventariere a complicațiilor angioplastiei transluminale a fost făcută de *„National Heart, Lung and Blood Institute registry report of complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty"*. S-au colectat date asupra 632 pacienți supuși acestei modalități terapeutice. Datele au fost culese din 34 de centre. S-au executat 664 angioplastii cu 393 (59,2%) succese primare.



Scanned with OKEN Scanner

Au existat 57 complicații cu sechele și 95 fără sechele. Cele 57 complicații cu sechele au apărut la 52 pacienți și au inclus: decese în spital (6 din care: 1 corelat cu metoda, 4 corelate probabil și 1 necorelat); infarct miocardic 23 de cazuri (11 la pacienți cu *bypass* aorto-coronarian și 12 la bolnavi fără intervenție chirurgicală); ocluzii coronare — 18; complicații vasculare necesitînd intervenție chirurgicală — 8; alte complicații — 3.

Complicațiile fără sechele (95) s-au tradus prin: disecția arterei coronare (la 22); angină prelungită (la 18); bradicardie, care a necesitat terapie medicamentoasă (la 12); spasm coronarian (la 12); hipotensiune care a trebuit corectată medicamentos (la 9); fibrilație ventriculară (la 7); hemoragie excesivă (la 7); tahicardie ventriculară (la 3); alte complicații (5).

Necesitatea unui *bypass* aorto-coronarian în decurs de 24 de ore s-a impus la 108 pacienți.

Complicațiile nu sînt neglijabile, deși cele cu sechele sînt într-o proporție ceva mai mică de 10%.

Ideea angioplastiei transluminale a fost folosită și în tentativa de *recanalizare transluminală* a arterei interesate în *infarctul miocardic*. Rentrop și colab. (625) au aplicat procedeul la 9 pacienți cu infarct miocardic acut la un interval de $6,4 \pm 7,5$ ore de la debutul infarctului. Verificarea permeabilității s-a făcut coronarografic după 8 săptămîni, cînd s-a constatat și o netă ameliorare a fracției de ejecție. Autorii cred că recanalizarea transluminală realizată în infarctul evolutiv ar putea limita leziunea miocardică.

Evident *criticile* care se adresează acestei metode, relativ recent introdusă în arsenalul terapeutic al cardiopatiei ischemice, nu sînt puține. Astfel Rapaport (620) consideră că dacă metoda este limitată la cazurile de cardiopatie ischemică în care este afectat un singur vas, iar funcția ventriculului stîng este bună, e puțin probabil ca ea să aibă „un impact" major în tratamentul cardiopatiei ischemice deoarece:

1) Candidații selecționați pentru angioplastie în lumina indicațiilor (recunoscute și de Grüntzig) reprezintă un contingent foarte redus din bolnavii cu cardiopatie ischemică.

2) Supraviețuirea globală din cardiopatia ischemică e puțin probabil să fie ameliorată prin această metodă terapeutică.

Într-adevăr, bolnavii la care afecțiunea interesează un singur vas, iar funcția ventriculară stîngă e bună au un prognostic bun, chiar dacă sînt tratați numai medical. Dealtfel diferența nu este notabilă chiar cînd tratamentul medical se compară, la acești bolnavi, cu cel chirurgical. Potrivit opiniei unor autori (620) supraviețuirea acestor bolnavi la 5 ani e de 92—95% în cazul tratamentului medical și proporția este aproximativ egală dacă se practică un *bypass* aorto-coronarian chirurgical.

Rapaport (620) consideră că procedeul nu ar trebui folosit la pacienții care nu sînt candidați pentru *bypass* chirurgical și să nu uităm că aproximativ 10% din bolnavii supuși la angioplastie transluminală au necesitat un *bypass* coronarian de urgență.

În ciuda acestor critici și a argumentelor pe care ele se sprijină sînt voci mai optimiste (590) care cred că ameliorări ale echipamentului și ale tehnicii vor face ca rata succeselor să crească și cea a complicațiilor serioase să scadă. Abilitatea și experiența echipei care practică acest procedeu sînt factori esențiali de care depinde succesul aplicării acestei metode teoretic foarte seducătoare. Succesele obținute în conformitate cu părerile

Scanned with OKEN Scanner

cele mai optimiste s-ar concretiza prin: revascularizare completă în 90% din cazuri și 5% complicații serioase cînd un singur vas este lezat; proporția revascularizării ar diminua la 80% cînd două vase ar fi afectate, cu potențialul de închidere bruscă, a cel puțin un vas, cifrat la 10%; în condițiile existenței a 3 vase afectate, revascularizarea completă ar scădea la 70% și obliterarea bruscă a cel puțin un vas ar crește la 15%.

Să nu uităm că sînt situații în care unele boli coexistente (de exemplu prezența unui cancer) nu fac posibilă realizarea unui *bypass* aorto-coronarian chirurgical. În aceste cazuri angioplastia transluminală își poate găsi o indicație preferențială.

Inutil să insistăm asupra faptului că cei ce practică acest procedeu terapeutic trebuie să fie cardiologi avizați, competenți în domeniul cardiopatiei ischemice, obișnuiți să recunoască prezența unei complicații (tulburări de ritm, tulburări de conducere, infarct miocardic acut, fibrilație ventriculară etc.) și să folosească prompt și eficace mijloacele de resuscitare. Așa cum am mai amintit, o echipă chirurgicală trebuie să fie pregătită pentru practicarea de urgență a unui *bypass* chirurgical, dacă această necesitate se ivește.

Acumularea materialului faptic și studiile longitudinale vor situa, desigur, într-o lumină mai reală această metodă, care își propune să îmbogățească arsenalul terapeutic al cardiopatiei ischemice.

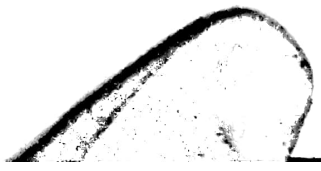
C. REVASCULIZAREA CHIRURGICALĂ A MIOCARDULUI – SPERANȚE ȘI DECEPȚII

Problema revascularizării miocardului prin diverse procedee chirurgicale a preocupat de mai multă vreme lumea medicală, dar diversitatea tehnicilor folosite a reflectat în egală măsură progresele privind explorarea circulației coronare și perfecționarea *bypass*-ului cardio-pulmonar.

Într-o primă etapă (389) s-au imaginat procedee indirecte de revascularizare prin implantarea în miocardul ventriculului stîng a arterelor mamare interne. Vineberg poate fi considerat inițiatorul acestei metode din 1946, practicată la om în 1951, iar Favaloro ca cel ce a perfecționat metoda. La Congresul mondial de Cardiologie de la Londra (1970), deși trecuseră 3 ani de la începutul abordării directe a arterelor coronare, Vineberg își susținea cu tărie metoda printr-un important studiu retrospectiv.

O a doua etapă (389) în evoluția tehnicilor chirurgicale de revascularizare a miocardului o constituie abordarea directă a sistemului arterial coronarian prin crearea unui *bypass* aorto-coronarian prin grefă venoasă. Grefa venoasă se prepară prin prelevarea unui segment din vena safenă internă a pacientului, care urmează să fie operat.

Există însă situații cînd acest lucru nu este posibil, deoarece candidații la *bypass* chirurgical au vene varicoase sau venele au fost folosite la *bypass*-uri aorto-coronariene precedente. Pentru acest motiv, începînd din 1975 au început să fie folosite vene safene obținute de la alte persoane (allografe). Bhayana și colab. (58) au folosit astfel de vene, în special venele în exces, de la donatori supuși *bypass*-ului aorto-coronarian. Venele au fost stocate în sticle sterile conținînd 100 ml plasminat și 1/2 g keflin. Fiecare sticlă a fost sigilată și păstrată la o temperatură de −60° o durată de



timp mergînd pînă la 6 luni. Folosirea lor s-a făcut la pacienți avînd același grup sanguin cu donatorul și s-a concluzionat, în urma unui studiu prospectiv, că aceste allografe conservate pot fi folosite cu succes în cazurile în care venele autogene nu sînt disponibile. În acest sens anul 1967, cînd Favaloro a realizat prima operație de acest gen, rămîne ca o dată memorabilă în tratamentul chirurgical al cardiopatiei ischemice. Trebuie să recunoaștem însă că procedeul de *bypass* prin grefe autogene era deja cunoscut și practicat cu succes la nivelul arterelor periferice, iar realizarea lui la nivelul inimii era legată de dificultatea abordării unui organ în mișcare.

Explorarea circulației coronariene (prin coronarografie) și aprecierea cu suficientă acuratețe a funcționalității ventriculului stîng, concomitent cu realizarea unui *bypass* cardiopulmonar eficace, au creat condițiile necesare pentru revascularizarea directă a miocardului.

Dispunem la ora actuală de o experiență care se extinde pe mai mult de un deceniu, experiență care a cunoscut exagerările entuziasmului inițial, dezolarea primelor eșecuri și realismul evaluărilor critice care poartă, într-o oarecare măsură, girul probei timpului.

Necesitatea abordării chirurgicale a cardiopatiei ischemice a fost generată de importanța acestei afecțiuni în profilul morbidității și mortalității. În S.U.A. (811) cardiopatia ischemică reprezintă principala cauză de moarte; pentru anul 1978 se înregistrau peste 1 000 000 de cazuri de infarct miocardic, iar mortalitatea prin complicațiile acestei afecțiuni depășea cifra de 600 000.

Bypass-ul chirurgical coronarian a constituit, după expresia lui Thévenet (757) un mare „boom", atestat de faptul că în decurs de 12 ani se înregistrează peste 500 000 de operații. Pentru anul 1977 se estimau circa 100 000 de operații în S.U.A. (496); costul unei operații se ridica la 10 000—15 000 dolari, iar cheltuielile reclamate de aceste intervenții chirurgicale depășeau de două ori și jumătate bugetul Institutului național al S.U.A. pentru studiul plămînilor, inimii și sîngelui.

Dezvoltarea impetuoasă a acestui gen de intervenție chirurgicală a lăsat mult în urmă cercetările legate de eficiența ei și explicațiile ce se oferă se referă la: relativa ușurință cu care se practică *bypass*-ul, mortalitatea operatorie scăzută (și în continuă scădere odată cu creșterea experienței) și efectul prompt și miraculos de dispariție a durerilor anginoase.

Acumularea unei experiențe atît de bogate în acest domeniu, studiile retrospective și prospective nu reușesc încă să dea un răspuns fără echivoc la unele întrebări esențiale privind efectul operației pe termen lung, prelungirea vieții, ameliorarea calității vieții, prevenirea infarctului miocardic sau a morții subite.

În privința prevenirii morții subite prin pontajul aorto-coronarian ar fi de menționat un studiu prospectiv făcut de Bourassa și colab. (80) privind 2 196 bolnavi cu cardiopatie ischemică urmăriți în medie 41 de luni pentru analiza deceselor cardiace, în general, și a morții subite, în special. Un număr de 9 pacienți au murit în prima lună după coronarografie, 1 030 au fost supuși la revascularizare a miocardului prin pontaj aorto-coronarian (efectuat în medie la o lună după coronarografie) și 1 157 au fost menținuți sub tratament medical. Grupul chirurgical s-a caracterizat printr-o vîrstă mai avansată, printr-o incidență mai mare a anginei instabile și un procentaj mai mare al pacienților cu o interesare a 3 vase, față de grupul

tratat medical. Decesele înregistrate în grupul chirurgical (26) au fost mult mai puține decît cele din grupul medical (114). Moartea subită a reprezentat 64% din decesele cardiace și s-a întîlnit mai puțin frecvent în grupul chirurgical decît în cel medical (19 cazuri față de 71). Această diferență, lucru interesant, nu a fost influențată de valoarea fracției de ejecție sau de existența atingerii tritronculare. Se deduce de aici faptul că chirurgia coronariană directă ar contribui la prevenirea morții subite și ar constitui, prin aceasta, principalul mecanism, prin care se prelungește supraviețuirea.

Să nu uităm că paralel cu acest procedeu de revascularizare a miocardului s-au înregistrat progrese și în domeniul tratamentului medical al cardiopatiei ischemice (β-blocantele selective, nitrații cu acțiune prelungită, antagoniștii de calciu etc.).

Aspectele cardiopatiei ischemice, cu care este confruntat medicul în practica zilnică, sînt foarte diverse și ele trebuie analizate minuțios cînd este vorba să ne decidem pentru un tratament medical sau chirurgical. Există (811) pacienți asimptomatici cu electrocardiograma normală (în repaus sau la efort) dar cu modificări coronarografice; alături de acestea se poate diagnostica un *angor pectoris* stabil, un angor progresiv, o iminență de infarct sau chiar un infarct miocardic și pacienți în stare de postinfarct miocardic (cu absența sau prezența durerii anginoase). Acest spectru larg pe care îl oferă cardiopatia ischemică nu implică parcurgerea acestor etape în mod obligatoriu pentru bolnavul coronaropat, dar orice anginos poate să facă un infarct miocardic sau disritmii cardiace sau ambele și poate să moară.

Este important de reținut faptul că între clinică și expresia electrocardiografică sau coronarografică a bolii nu există o suprapunere perfectă. Așa de pildă (811) se poate ca bolnavi cu dureri anginoase minime sau chiar absente, cu o electrocardiogramă normală în repaus, să prezinte coronarografic stenoze semnificative pe 3 vase, care să le amenințe viața. Este de asemenea posibil ca bolnavi cu dureri precordiale intense și frecvente și cu o electrocardiogramă anormală să aibă coronare perfect permeabile (coronarografic). Să amintim în acest sens experiența bogată a școlii de la Cleveland, care la 20 000 de pacienți studiați coronarografic pentru cardiopatie ischemică a constatat o propoție de 30% fără stenozări semnificative.

SELECȚIONAREA BOLNAVILOR

Problema esențială a abordării chirurgicale în cardiopatia ischemică este cea a *selecționării* bolnavilor. Aceasta implică o sporire a acurateții diagnosticului pe baza datelor clinice și utilizînd inițial metode nesîngerînde: aspect electrocardiografic (în repaus și la efort), examen echocardiografic (cu aprecierea performanței ventriculului stîng), examen scintigrafic (cu Thaliu^{201}) în repaus și efort, aprecierea corectă a datelor biochimice etc. Ulterior, și în mod obligatoriu, se va trece la cinecoronarografie.

O sistematizare a modalităților de diagnostic în cardiopatia ischemică o face Joseph Reeves la Simpozionul de la Bethesda (Maryland) din decembrie 1980. Iată metodele ce trebuie utilizate:

I. Luarea unui istoric corect al bolii.
II. Examenul fizic.
III. Radioscopie toracică, fluoroscopie.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Electrocardiograma în repaus.
V. Testul electrocardiografic de efort:
A. Modificări electrocardiografice:
1. Denivelări ale segmentului ST.
2. Amplitudinea undei R.
3. Prezența unor aritmii.
B. Timpul de rezistență la efort, capacitatea aerobiotică.
C. Răspunsul tensiunii arteriale la efort.
D. Apariția simptomelor în timpul efortului.
VI. Studii cu radioizotopi (în repaus și la efort):
A. Perfuzia miocardică.
B. Funcția ventriculară.
VII. Coronarografia. Ea stabilește:
A. Prezența, localizarea și extinderea stenozei coronare.
B. Prezența și extinderea circulației colaterale.
VIII. Ventriculografia stîngă. Apreciază:
A. Fracția de ejecție.
B. Mișcarea peretelui ventriculului stîng.

Inutil să reamintim că intervenția chirurgicală nu intră în discuție fără practicarea unei coronarografii corecte. Gradul de stenozare al coronarelor, extinderea stenozării, numărul vaselor afectate, importanța diferențiată a vaselor interesate de procesul ateroscleros sînt factori esențiali în decizia practicării revascularizării chirurgicale a miocardului.

Există discuții asupra gradului de stenozare considerat ca fiind semnificativ. Școala din New Orleans (811) atrage atenția asupra faptului că adesea se trece cu vederea faptul că secțiunea transversală a unui lumen coronarian este proporțională cu pătratul razei lumenului (suprafața $=\pi R^2$). În acest sens o arteră de 3,0 mm în diametru are o suprafață transversală de 7,06 mm^2. Cînd lumenul este stenozat și diametrul este de 1,00 mm suprafața transversală este de 0,78 mm^2 (adică de 9 ori mai mică). Este necesar să nu uităm că scăderea diametrului de la 3,00 mm la 1,00 mm (de 3 ori) se însoțește cu o scădere a suprafeței de 9 ori. Autorii consideră că o stenoză de 75% este clinic semnificativă. Majoritatea bolnavilor operați aveau o stenoză de $\geqslant 85\%$ și mai multe vase afectate.

Studiile necropsice efectuate pe bolnavii (bărbați și femei) decedați cu un *bypass* aorto-coronarian prin grefă de venă safenă au permis lui Spray și Roberts (714) să constate că: 1) dimensiunea relativă a vasului coronarian este mai mare la bărbat decît la femeie; 2) zona luminală calculată în funcție de masa miocardică (exprimată în grame și care realizează o estimație relativă a fluxului sanguin) este aceeași la ambele sexe; 3) placa aterosclerotică este mai puțin necesară la femei decît la bărbați pentru a provoca o limitare similară a fluxului coronar. Rezultă deci că dimensiunea vasului *per se* nu poate fi luată în considerație cînd e vorba să se explice proporția mai mare de insuccese la femei după practicarea *bypass*-ului coronarian chirurgical.

În afara acestei explorări indispensabile este necesar să se aprecieze dacă și cît este intricat angorul și dacă nu există și boli asociate. Ponderea bolilor asociate în aprecierea riscului operator trebuie judicios evaluată. Un singur exemplu în acest sens îl constituie cancerosul, la care intervenția chirurgicală, de regulă, iese din discuție.

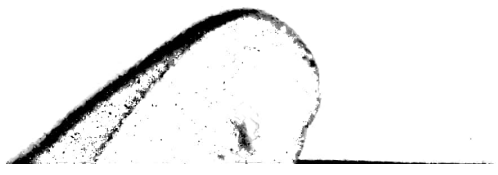
Scanned with OKEN Scanner

Am amintit deja faptul că spectrul anginei pectorale este foarte larg și că nu există o suprapunere perfectă între clinică, aspectul electrocardiografic și cel coronarografic. În general *subiecții asimptomatici* sînt excluși de la operația de revascularizare a miocardului. Există însă cazuri în care expresia electrocardiografică și (mai ales) coronarografică sînt deosebit de semnificative și impun actul chirurgical. Keon, Bedard și Brois (382) au realizat *bypass*-ul coronarian chirurgical prin grefă de venă safenă la 103 astfel de pacienți (afectarea a 3 vase a fost demonstrată la 85 pacienți, a două vase la 16 și a unui singur vas la 2). Funcția ventriculului stîng a fost normală la 38 de pacinți, ușor sau moderat alterată la 58 și sever compromisă la 7 bolnavi. Nu s-a înregistrat mortalitate operatorie sau complicații majore; complicații minore s-au semnalat la 31 subiecți. Decese tardive s-au înregistrat la 2 bolnavi operați, la 4 luni (prin accident vascular cerebral) și la 26 luni (prin infarct miocardic). O urmărire medie de 21 luni a remarcat existența a 5 infarcte miocardice tardive. Aspectul electrocardiografic s-a ameliorat net (denivelările ST au fost prezente la 5 bolnavi, dar la 4 din aceștia nu au fost însoțite de durere de tip anginos). Coronarografia repetată la 80 de bolnavi la 13,3 luni postoperator a demonstrat o permeabilitate a grefelor de 84% (la 254 din 303 grefe). Din cei 103 pacienți, 93 au lucrat tot timpul cu o normă întreagă. Concluzia care se degajă din acest studiu este că revascularizarea miocardului prin *bypass* coronarian chirurgical dă rezultate bune și trebuie recomandată în situațiile în care viața bolnavilor e amenințată, chiar dacă aceștia sînt asimptomatici.

Intervenția chirurgicală poate fi recomandată și la bolnavi asimptomatici, dar care au avut în antecedentele lor un infarct miocardic și explorarea coronarografică a impus gestul operator. Dispunem în acest sens de o urmărire timp de 5 ani la 17 bolnavi cu infarct miocardic în antecedente (14 infarcte transmurale și 3 subendocardice) cărora li s-a practicat un *bypass* chirurgical (760). Stenoza a fost considerată ca fiind semnificativă la un grad $\geqslant 70\%$ și s-a consemnat la 6 pacienți pe un vas, la 7 pe 2 vase și la 4 pe 3 vase. Indicația chirurgicală a fost dictată de stenozele critice pe vase irigînd zone ale miocardului viabil.

Bypass-ul s-a făcut la toți pacienții prin artera mamară internă, care s-a anastomozat cu descendenta anterioară stîngă; șapte pacienți au primit în plus grefă de venă safenă pe alte teritorii vasculare. Nu s-a semnalat mortalitate operatorie sau tardivă. Studiul coronarografic postoperator, efectuat în medie la 12 luni și jumătate, a semnalat toate grefele permeabile cu excepția uneia prin artera mamară internă. Se conchide că rezultatele bune și sigure pe termen lung ale revascularizării miocardice justifică aplicarea ei la pacienții asimptomatici în perioada postinfarct, judicios selecționați.

Angina pectorală stabilă intră și ea în discuția tratamentului de revascularizare miocardică chirurgicală. În general însă o angină ușoară, controlată prin medicamente, cu o coronarografie care nu remarcă mai mult de un vas afectat nu necesită abordare chirurgicală. Dacă însă durerea anginoasă apare la un efort minim sau la un efort mai mare, și are repercusiuni nefavorabile asupra activității sociale, profesionale și sexuale și mai ales este rezistentă la tratament medical, intră în discuție practicarea unui *bypass* coronarian chirurgical.



Scanned with OKEN Scanner

Pentru unii autori (811) indicațiile *bypass*-ului coronarian s-ar concretiză în următoarele: existența unei stenoze semnificative a trunchiului principal al coronarei stîngi sau a descendentei anterioare stîngi proximal de prima ramură perforantă septală; stenoza semnificativă a două sau mai multe artere coronare majore sau a unor ramuri ale lor. Experiența a demonstrat faptul că cu cît pacientul e mai tînăr, cu cît durerea anginoasă e mai supărătoare și cu cît leziunile sînt mai „grave" coronarografic, cu atît indicația chirurgicală ar trebui recomandată mai mult.

Pentru Kleinerman și colab. (389) proporția bolnavilor cu angină pectorală stabilă justițiabili de o revascularizare chirurgicală a miocardului ar fi de circa 10—15%.

Eficacitatea *bypass*-ului coronarian în angina pectorală stabilă a făcut obiectul unui studiu prospectiv pe 100 de pacienți (392), 49 tratați medical și 51 chirurgical. Cele 2 grupuri au fost similare în ceea ce privește vîrsta, sexul, extinderea aterosclerozei coronare și fracția de ejecție. S-a urmărit apariția unor evenimente ca: moartea, infarctul miocardic și riscul unui angor instabil. Concluziile degajate din această cercetare atestă faptul că nu se înregistrează diferențe semnificative între grupul tratat medical și cel chirurgical privind incidența apariției evenimentelor studiate. Supraviețuirea la 5 ani s-a înregistrat la 87±5,1% din bolnavii tratați medical față de 90±4,6% la cei tratați chirurgical.

Studiind incidența și severitatea apariției infarctului miocardic la bolnavii cu angor stabil tratați medical față de cei tratați chirurgical Coe și colab. (138) ajung la concluzia, după o urmărire de 41,7 luni, că infarctul miocardic apare cu o incidență mai redusă și are un prognostic mai bun la pacienții tratați chirurgical.

Severitatea simptomelor și necesarul în medicamente au fost urmărite, printr-o cercetare prospectivă — *The Veterans Administration Cooperative Study* — la bolnavii cu angină pectorală stabilă, cu crize frecvente, pentru a se compara rezultatul intervenției chirurgicale cu cel al tratamentului medical. La un an s-a constatat (113) că pacienții tratați chirurgical foloseau mai puține medicamente decît cei tratați medical. Dispariția simptomelor la bolnavii chirurgicali a fost corelată cu permeabilitatea grefei, cea mai semnificativă ameliorare constatîndu-se la pacienții care aveau toate grefele permeabile. Se pare că fenomenele dureroase au fost semnificativ mai puțin severe la bolnavii tratați chirurgical față de cei tratați medical, chiar cînd s-au constatat închise toate grefele.

Indicațiile chirurgicale în *angina pectorală instabilă* suferă și ele discuțiile care se duc în jurul acestui cadru nosologic plasat între angina de efort (stabilă) și infarctul miocardic. Pentru unii autori (757) această formă de *angor pectoris* ar îngloba:

— angina recentă, cu agravare rapidă, cu crize multiple cu sau fără modificări ale fazei de repolarizare ventriculare;

— angină de durată lungă cu multiple crize zilnice, rezistente la tratament;

— crize anginoase prelungite durînd mai mult de 30 de minute, cu debut brusc în repaus, fără evidență electrocardiografică de necroză sau modificări enzimatice.

Alți autori (811) scot din grupul anginei pectorale instabile așa-zisa „angină preinfarctală" căreia îi atribuie un prognostic mai întunecat și pe

Scanned with OKEN Scanner

care o socotesc ca o urgență pentru coronarografie. De regulă la acești bolnavi (la care ar exista creșteri ușoare și tranzitorii ale enzimelor serice) coronarografia revelă o afectare severă a uneia sau a mai multor artere coronare majore. Tratamentul chirurgical este indicat la toți acești pacienți și îmbracă adesea caracterul de urgență.

Ar fi de reamintit aici contribuția școlii românești de cardiologie (B. Theodorescu, A. Mihail, P. Popescu) concretizată în conținutul noțiunii de „imineță de infarct". Reamintim, de asemenea, că în clasificarea (din 1979) a cardiopatiei ischemice sub noțiunea de „angină instabilă" se cuprind mai multe forme de angor: angina de efort *de novo*, angina de efort agravată și angina spontană.

Atitudinea terapeutică în angina pectorală instabilă s-ar concretiza în următoarele (757):

— Internarea de urgență a bolnavilor în unități de îngrijire a coronarienilor (C.C.U.) și instituirea unui tratament cu: heparină, nitrați cu acțiune lentă și beta-blocante (în doze adecvate).

— Dacă fenomenele clinice dispar se va practica o coronarografie și un posibil *bypass* chirurgical se va realiza în decurs de 2—3 săptămini.

— În cazul în care crizele anginoase continuă timp de 48 de ore sau mai mult sau dacă electrocardiografic se înregistrează fenomene de ischemie anterioară (traducînd o interesare a trunchiului principal al coronarei stingi sau a descendentei anterioare stîngi) se va efectua de urgență o coronarografie (în anumite cazuri sub protecția unei contrapulsii diastolice cu balon intraaortic) urmată de intervenție chirurgicală.

Conform experienței cîștigate se pare că în 50% din cazurile de angină pectorală instabilă coronarografia evidențiază afectarea a 3 vase. Funcția miocardului ventriculului stîng este adesea normală, iar media fracției de ejecție pivotează în jurul cifrei 0,60.

Se apreciază că fără tratament chirurgical această formă de angor conduce în 30—50% din cazuri la infarct miocardic acut cu o rată de mortalitate de 30%.

Rezultatele revascularizării chirurgicale a miocardului se pare că reflectă inomogenitatea cadrului nosologic al anginei instabile remarcată de școala de cardiologie de la New Orleans. Astfel pe 876 pacienți cu angină instabilă operați Goldman și colab. (293) constată că: 1) bolnavii cu o durată a durerii precordiale sub 20 de minute (durere ușor provocată sau apărută în repaus) cu modificări ECG absente sau reversibile, fără creșteri enzimatice, cu anatomie coronariană favorabilă sau răspuns bun la terapia medicală agresivă aveau o mortalitate operatorie scăzută (2%) și o rată a infarctului miocardic perioperator de 4%; 2) bolnavi cu risc crescut, cu o durere precordială de repaus mai prelungită, o creștere ușoară și tranzitorie a enzimelor (din 172 pacienți 21% aveau CK—MB crescută), cu modificări ECG persistente, răspuns slab la tratament medical intens, anatomie coronariană nefavorabilă (stenoză semnificativă a trunghiului principal al coronarei stîngi), fracția de ejecție scăzută, necesitatea unei contrapulsii cu balon intraaortic; acești bolnavi au impus efectuarea unui *bypass* chirurgical de urgență; mortalitatea operatorie înregistrată a fost de 9%, iar incidența infarctului miocardic perioperator de 18%.

În general se apreciază că rezultatele chirurgicale în angina pectorală instabilă depind de: severitatea tabloului clinic, gradul leziunii ana-

Scanned with OKEN Scanner

tomice (determinat prin coronarografie preoperatorie), acurateţea tratamentului medical iniţial, timpul în care se practică revascularizarea miocardică şi eficacitatea protecţiei miocardice. Riscul operator este mai mic dacă tratamentul medical intens permite o temporizare a intervenţiei chirurgicale. Rezistenţa la tratament impune, aşa cum au mai susţinut şi alţii, o coronarografie precoce (după 48—72 ore) cu instituirea (adesea) a unei contrapulsii cu balon intraaortic şi practicarea unui *bypass* chirurgical.

Explorarea electrocardiografică (în repaus sau la efort) poate, în general, să ne furnizeze unele date orientative privind riscul operator.

Se apreciază (389) că o electrocardiogramă anormală face să crească riscul mortalităţii de două sau de trei ori faţă de situaţiile în care electrocardiograma de repaus este normală. Modificările segmentului ST la efort indică interesarea mai multor coronare, iar gradul subdenivelării se corelează cu numărul coronarelor afectate (se consideră astfel că o subdenivelare ST $\geqslant 2$ mm se asociază cu interesarea mai multor coronare în 95% din cazuri). Semnificaţia prognostică a unei subdenivelări ST însoţită de o undă T negativă este mai gravă decît a unei subdenivelări ST acompaniată de o undă T de aspect normal.

De asemenea s-a remarcat faptul că, de regulă, bolnavii cu angină pectorală şi cu testul de efort negativ au, în general, o singură arteră afectată.

Succesul intervenţiei chirurgicale poate fi prevăzut prin determinarea fracţiei de ejecţie. Majoritatea autorilor consideră că posibilitatea efectuării revascularizării chirurgicale a miocardului este limitată la o fracţie de ejecţie de 0,35. Alţi chirurgi, mai optimişti, coboară această cifră la 0,30. Supravieţuirea depinde de valorile fracţiei de ejecţie. În acest sens Kleinerman şi colab. (389) citează unele lucrări care au constatat la o fracţie de ejecţie sub 0,50 o supravieţuire postoperatorie, după 13,8 luni, de numai 20%, majoritarea deceselor producîndu-se prin insuficienţă cardiacă. Mortalitatea intraoperatorie este foarte mică dacă fracţia de ejecţie este peste 0,50.

Varianta de angor pectoris *sau angina Prinzmetal* reclamă adesea prin evoluţia ei gravă abordarea chirurgicală prin revascularizare miocardică directă. Într-un studiu longitudinal privind urmărirea între 6 luni şi 10 ani a 24 cazuri de angor Prinzmetal am semnalat prezenţa a 7 decese ceea ce înseamnă o proporţie de mortalitate de 29,1%. Noi acordăm o semnificaţie deosebită acestei forme de angor pe care o încadrăm în iminenţa de infarct. Clasificarea din 1979 a cardiopatiei ischemice include angina Prinzmetal în angina spontană, dar noi credem că ea poate fi definită ca şi angina instabilă prin mai mulţi termeni, care corespund formelor clinice stabilite de autorii francezi (angina *de novo*, angina secundară — care ar corespunde anginei agravate — şi angina postinfarct miocardic). Pornind de la aceste forme clinice de angor Prinzmetal putem deduce că şi semnificaţia prognostică este variabilă. Putem aşeza la o extremitate un angor Prinzmetal la care prima criză dureroasă este însoţită de o supradenivelare ST tranzitorie (pretînd la confuzie cu un infarct miocardic acut în stadiul iniţial) şi la altă extremitate un bolnav de 40 de ani la care s-a consemnat un infarct miocardic cu localizare inferioară în urmă cu 8 ani, cu evoluţie nedureroasă, dar la care testul cu maleat de ergonovină a evidenţiat un spasm coronarian tradus prin supradenivelare ST pasageră.

Scanned with OKEN Scanner

Datele din literatură semnalează incidența infarctului miocardic la $^1/_3$ din bolnavi cu angor Prinzmetal, iar moartea subită de asemenea la $^1/_3$, tulburările de ritm și de conducere fiind mult mai frecvente în această formă de angină față de angina pectorală clasică.

Coronarografia și testul cu maleat de ergonovină pot să evidențieze prezența spasmului coronarian, care poate surveni fie pe coronare afectate prin ateroscleroză, fie pe coronare complet indemne. Spasmele interesează de regulă teritorii vasculare irigate de trunchiurile principale bogate în α-receptori. Locul supradenivelării ST indică, cu suficientă precizie, zona vasculară pe care s-a produs spasmul, iar miocardul irigat de acest vas este sediul viitorului infarct miocardic.

Coronarografia se impune ca o metodă de explorare de urgență în circa 50% din cazuri, cînd afectarea unui trunchi proximal compromite irigarea unui teritoriu miocardic vast. *Bypass*-ul coronarian chirurgical se poate impune ca o metodă de urgență în unele cazuri. Descoperirea antagoniștilor de calciu își poate dovedi eficacitatea în circa $^2/_3$ din cazuri. Ei pot controla crizele permițînd o coronarografie „la rece".

Circumstanțele în care antagoniștii de calciu nu dau rezultate satisfăcătoare dirijează atitudinea terapeutică spre revascularizație miocardică chirurgicală. Nu știm măsura în care spasmul poate fi influențat prin *bypass* chirurgical. Personal sîntem pesimiști, deoarece am asistat la bolnavi care prezentau un spasm coronarian pe un teritoriu coronarian, iar la proba cu maleat de ergonovină practicată ulterior au prezentat spasmul pe alt teritoriu vascular. Iată de pildă o bolnavă cu sechelele unui infarct septal profund (pentru care a fost internată în spitalul nostru în 1977), care după 4 ani face un spasm pe descendenta anterioară stîngă, apoi după 2 săptămîni pe coronara dreaptă, sau un bolnav care face un spasm pe circumflexa stîngă, la 2 zile un infarct antero-septal, iar peste alte 2 zile un spasm din nou pe circumflexa stîngă.

Există totuși un remediu și anume: completarea pontajului aorto-coronarian cu o denervare coronariană chirurgicală (plexectomie).

Rezultatele plexectomiei pre- și retroaortice asociată pontajului aorto-coronarian la bolnavii cu cardiopatie ischemică fără demonstrarea unui spasm coronarian au fost studiate pe 73 de bolnavi față de un lot martor de 52 pacienți cărora li s-a practicat exclusiv *bypass*-ul aorto-coronarian. Concluziile desprinse din acest studiu (689) se concretizează prin următoarele: 1) rezecția plexului pre- și retroaortic nu antrenează schimbările tipice ale unei denervări cardiace; 2) există, uneori, o tendință crescută la disritmii după plexectomie; 3) în condițiile în care a fost practicată, rezecția plexului pre- și retroaortic nu conduce la o ameliorare suplimentară a rezultatelor funcționale obținute prin pontajul aorto-coronarian.

Bertrand și colab. (55) au studiat efectul plexectomiei în angina Prinzmetal. Se știe că Bertrand și școala de cardiologie de la Lille și Maseri și școala sa de cardiologie au repus în circulație teoria spasmului coronarian în cardiopatia ischemică și sînt principalii promotori ai ei în Europa. În opinia lui Bertrand și colab. (55) persistența crizelor anginoase după pontajul aorto-coronarian, ocluzia grefei sau infarctul postoperator ar putea fi explicate printr-un spasm persistent, care, în angina Prinzmetal, ar putea să ocluzioneze partea distală a arterei grefate. Studiul comparativ efectuat pe bolnavi cu variantă de angină supuși la *bypass* chirurgical aorto-corona-

Scanned with OKEN Scanner

rian completat cu plexectomie față de bolnavi tratați exclusiv cu *bypass* și urmăriți între 20 și 37 de luni a demonstrat că asocierea plexectomiei a dat rezultate bune în 86% din cazuri, pe cînd pontajul exclusiv în 61% din cazuri. Rata recurenței crizelor a fost mai mică (5%) în situația în care s-a adăugat plexectomia, față de 18% cînd s-a efectuat *bypass*-ul singur. Cîteva noțiuni de tehnică ni se pare util să le amintim pe scurt. Plexectomia se efectuează la debutul operației și include 4 momente: 1) infiltrarea cu lidocaină sub arcul aortic pentru a evita spasmul indus de manipularea ganglionului lui Wrisberg (așa cum s-a observat la 2 pacienți); 2) decorticarea adventicei care acoperă aorta lateral de nervul vag sting pînă la partea cea mai anterioară a aortei ascendente, medial; 3) rezecția meticuloasă a tuturor ganglionilor și nervilor localizați sub arcul aortic în patrulaterul lui Wrisberg (aceasta include rezecția întregii zone triunghiulare a țesutului localizat între trahee — posterior — și aorta ascendentă — medial —); 4) disecarea spațiului localizat între aorta descendentă și trunchiul pulmonar principal, unde există un nerv care merge la artera coronară dreaptă, nerv care trebuie rezecat. Acești timpi operatori permit realizarea unei rezecții cît mai larg posibilă a plexului cardiac major localizat anterior lîngă baza aortei și sub arcul aortei.

Ca o completare la intervențiile pe sistemul nervos vegetativ vrem să amintim faptul că practicarea unei stelectomii stîngi ridică perspective optimiste în tratamentul chirurgical al cardiopatiei ischemice. Metoda a fost aplicată în mod experimental de către Schwartz și Stone (684) pe cîini cărora li se produsese un infarct miocardic prin ligatura arterei descendente anterioare stîngi. La 65% din acești cîini s-a obținut o fibrilație ventriculară. Stelectomia stîngă s-a dovedit a avea un efect protector major în reducerea incidenței fibrilației ventriculare la cîini neanesteziați supuși la o ischemie miocardică acută. Procedeul ar putea fi aplicat (fiind simplu și sigur) la pacienții cu cardiopatie ischemică și risc crescut de moarte subită.

Continuînd indicațiile revascularizării chirurgicale a miocardului e necesar să amintim de *angina pectorală postinfarct*. Am discutat deja de situația în care pontajul aorto-coronarian a fost realizat la bolnavi asimptomatici dar cu antecedente de infarct miocardic. Ne vom rezuma a aminti, în cele ce urmează, circumstanțele în care există o angină reziduală (ca expresie a unei interesări a unei zone ischemice neinfarctate). Recurența ischemiei poate să se producă în primele 3 săptămîni de la instalarea unui infarct miocardic, cînd există riscul unei extinderi a infarctului, sau mai tîrziu cînd poate să se constituie un al doilea infarct. Decizia intervenției chirurgicale se va lua numai în conformitate cu rezultatele coronarografiei și ventriculografiei.

Se discută de indicația abordării chirurgicale și în *infarctul miocardic complicat cu șocul cardiogen* (757). Evident riscul unei intervenții în această situație este major și contrapulsia cu balon intraaortic este indispensabilă. Extrem de rar s-a practicat o rezecție de urgență a infarctului miocardic (infarctectomie) cu revascularizare. La fel de rar se poate indica intervenția chirurgicală în insuficiența mitrală acută instalată în urma unei disfuncții a mușchilor papilari consecutivă unei necroze posterioare. În ruptura septului interventricular tratamentul chirurgical poate să crească șansele de supraviețuire la mai mult de 50% din pacienți.

Scanned with OKEN Scanner

Consecutiv infarctului miocardic poate să se constituie un anevrism al ventriculului sau plăci fibroase akinetice sau diskinetice, care pot explica apariţia unor tulburări de ritm serioase sau a unei insuficienţe cardiace. Se poate realiza în aceste cazuri o rezecţie cu sau fără pontaj aorto-coronarian. Rezecţia este condiţionată de existenţa unui perete ventricular rezidual cu contractilitate adecvată.

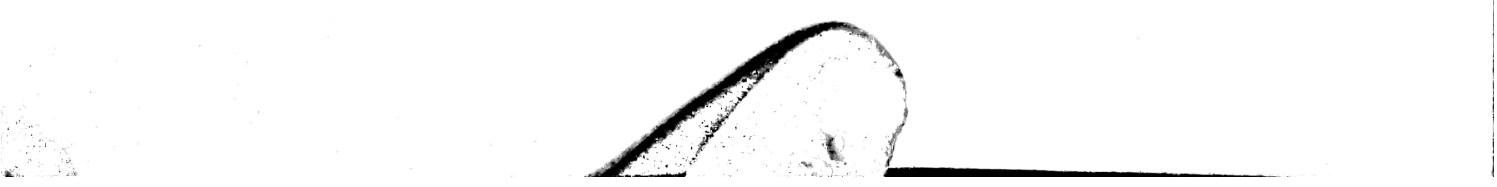
O problemă care necesită o minuţioasă analiză pentru a putea fi rezolvată este cea a *anginei care apare după efectuarea unui bypass chirurgical aorto-coronarian*. Se poate reinterveni în acest caz? Un răspuns corect nu se poate da la această întrebare fără o nouă coronarografie corect realizată. Iată printre bolnavii noştri operaţi se află unul în vîrstă de 58 de ani cu 2 infarcte miocardice în antecedente (unul cu localizare inferioară, altul cu localizare antero-septală) şi o extindere laterală (a infarctului anterior) căruia i s-a realizat (după coronarografie) un-*bypass* pe descendenta anterioară stîngă şi altul pe coronara dreaptă. După operaţie se simte foarte bine cîteva luni, apoi apare o durere precordială şi una în articulaţia scapulo-humerală stîngă. Ultima este expresia unei algodistrofii simpatice, care cedează repede şi definitiv printr-un tratament local cu xilină şi hidrocortizon. Durerea precordială este foarte vie, se repetă foarte frecvent (zilnic) şi cedează foarte greu la nitroglicerină (fie produşi cu acţiune lentă, fie unguent), la refrigerare cu clorură de etil sau mai ales la antialgice majore (Fortral). Durata durerii poate fi extinsă la cîteva ore, dar înregistrările electrocardiografice făcute în timpul acceselor dureroase nu surprind modificări notabile. În cele din urmă coronarografia decelează obliterarea celor 2 *bypass*-uri.

Funcţia ventriculului stîng apreciată cu ocazia coronarografiei sau prin echocardiografie evidenţiază o fracţie de ejecţie moderat alterată şi o disfuncţie a ventriculului de asemenea într-un grad moderat, care pune în discuţie problema reintervenţiei chirurgicale. Testul cu maleat de ergonovină nu a demonstrat prezenţa unui spasm coronarian.

În general coronarografia la bolnavii cu angină care revine după o revascularizaţie chirurgicală a miocardului poate să pună în evidenţă: o stenoză localizată a grefei, obliterarea *bypass*-ului cu un pat vascular distal bun, o stenoză coronariană omisă în timpul examinării anterioare sau prezenţa unei leziuni semnificative pe o arteră nebypasată. Criteriile reintervenţiei chirurgicale sînt cele ce au existat înaintea primei operaţii (757).

Loop şi colab. (457) comunică rezultatele unor reintervenţii la 32 pacienţi cărora li s-a realizat pontajul prin artera mamară internă fie singură, fie în combinaţie cu grefe de venă safenă. Coronarografia care a decis reintervenţia a semnalat fie închiderea grefei, fie progresiunea aterosclerozei coronariene în arterele negrefate, fie ambele procese. Nu s-au semnalat infarcte intraoperatorii sau decese în spital. După o perioadă de urmărire de 20 de luni toţi pacienţii erau în viaţă şi $^2/_3$ din ei erau asimptomatici. Coronarografia de control a constatat prezenţa permeabilităţii la 8 din 9 pacienţi cu grefă de arteră mamară internă şi la toate grefele de venă safenă secundară. Deşi lotul de bolnavi este mic rezultatele reintervenţiilor par a fi încurajatoare.

Există situaţii în care ocluzia grefei în cazul pontajului aorto-coronarian se produce în mod acut printr-o tromboză. S-a încercat în aceste cazuri (627) o recanalizare a grefei prin introducerea locală a unei substanţe fibri-



Scanned with OKEN Scanner

nolitice (streptokinaza în doză de 2 000 u./min.). Recanalizarea grefei și umplerea completă a arterei descendente anterioare stingi (care a fost bypasată) s-a realizat în 15 minute. Coronarografia repetată la 16 zile a remarcat persistența permeabilității grefei. Doza totală de streptokinază (140 000 u.) nu a realizat o stare hiperlitică sistemică. Metoda are nevoie însă de confirmări ulterioare, în opinia autorilor, care au folosit-o.

Reapariția durerii anginoase la un an după pontajul aorto-coronarian combinat cu plerectomie s-a semnalat la o bolnavă în vîrstă de 65 de ani (507). Coronarografia a evidențiat permeabilitatea perfectă a grefonului, dar testul de provocare cu metilergometrină a demonstrat un spasm localizat pe totalitatea segmentului arterial revascularizat prin grefon. Tratamentul cu nifedipină (60 mg/zi) nu a dat rezultate, în schimb administrarea de Diltiazem a dus la dispariția crizelor anginoase. Ne întrebăm dacă în acest caz plexectomia a fost realizată în mod corespunzător.

Indicațiile chirurgicale ale revascularizării miocardice au comportat și comportă încă discuții cînd e vorba de o durere *de tip anginos la purtătorul unei valvulopatii*. Se știe că există dureri precordiale la valvularii aortici, legate de prezența valvulopatiei, care impun stabilirea unui prognostic prost. Potrivit ultimei clasificări a cardiopatiei ischemice, ischemia care apare ca o consecință a unor modificări hemodinamice necoronariene (și deci și cea din valvulopatiile aortice) nu aparține în fapt acestei noțiuni de cardiopatie ischemică. Să nu uităm însă că un valvulopat poate să aibă însă și o ateroscleroză coronariană, care generînd o stenoză coronariană semnificativă poate să explice simptomatologia de tip anginos.

Pontajul aorto-coronarian poate fi realizat, ca un gest asociat, în insuficiențele mitrale prin ruptura și elongația cordajelor. Pe o statistică de 104 cazuri Jais și colab. (361) au comunicat rezultatele practicării a 73 înlocuiri valvulare (proteză Starr-Edwards, proteză Björk sau heterografe) și a 31 valvuloplastii. Etiologia a fost dominată de procese degenerative, endocardită bacteriană sau reumatism cu atingere cardiacă. Pontajul aorto-coronarian s-a impus, ca operație de acompaniament doar la 3 bolnavi.

Mai interesante ni se par studiile privind bolnavii cu insuficiență mitrală datorită unei cardiopatii ischemice, la care s-a realizat o înlocuire valvulară și un *bypass* chirurgical aorto-coronarian. Din 46 pacienți cărora li s-a înlocuit valvula mitrală, 40 au fost supuși la un pontaj aorto-coronarian cu ocazia aceleiași operații (614). Rezultatele obținute, consemnate pe baza unui studiu longitudinal pe 4 ani și exprimată prin rata de supraviețuire, au fost legate de valorile fracției de ejecție stabilite preoperator. Astfel supraviețuirea la 4 ani de la operație a fost de 73% la 22 pacienți la care fracția de ejecție era de $>0{,}35$, 38% la 16 pacienți cu o fracție de ejecție $\leqslant 0{,}35$ și de 25% la 8 bolnavi la care în momentul înlocuirii valvulei mitrale s-a practicat și o anevrismectomie. Insuficiența cardiacă prezentă preoperator la 40 pacienți a fost ameliorată, pe termen lung, la majoritatea supraviețuitorilor.

Există în practica medicală obiceiul de a supune bolnavii valvulari aortici, care urmează a fi protezați, unei coronarografii, pentru a se decela o eventuală cardiopatie ischemică și pentru a se stabili dacă înlocuirea valvulară se va face sau nu concomitent cu o revascularizare a miocardului. Datele statistice din literatură consemnează o incidență mai mare a obstrucției coronariene severe la valvularii aortici anginoși decît la cei fără angor.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea stenoza aortică însoțită de angină este mult mai frecvent însoțită de obstrucție coronariană severă decît insuficiența aortică. Loop și colab. (458) amintesc statistica lui Lewis și Crens în care proporția acestui asocieri în stenoza aortică este de 58% și pe cea a lui Hancock cu o proporție de 64%.

Incidența coronaropatiei a fost evaluată preoperator, prin coronarografie, la 717 valvulari de către Vitzhum și Bachman (787). În boala aortică proporția cardiopatiei ischemice a fost de 21%, în boala mitrală 14% și la mitroaortici 15%. Se consideră că riscul preoperator al cardiopatiei ischemice se corelează în mod pozitiv cu sexul, vîrsta și tipul leziunii valvulare. El variază între 5% și 32% fiind cel mai mare la femei peste 50 de ani.

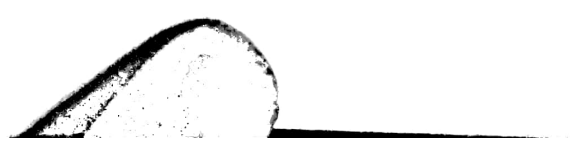
Nu există încă o concordanță de păreri privind necesitatea asocierii obligatorii a unui pontaj aorto-coronarian la bolnavii aortici cărora li se practică o înlocuire valvulară și care au concomitent și o cardiopatie ischemică. Dacă Richardson și colab. (633) ajung la concluzia (stabilită pe baza urmăririi a 220 bolnavi care au suferit concomitent o înlocuire valvulară și un *bypass* coronarian chirurgical) că înlocuirea valvulară aortică în asociere cu revascularizarea miocardică ar trebui făcută la toți pacienții la care leziunile coexistă. Bonow și colab. (68) consideră că detectarea preoperatorie a cardiopatiei ischemice nu reclamă pontaj aorto-coronarian la toți pacienții în timpul înlocuirii valvulare aortice.

Se pare că tipul protecției miocardice folosit în timpul operației asigură în bună parte succesul intervenției chirurgicale. Pentru Richardson și colab. (633) incidența infarctului perioperator a fost de 24% la pacienții cu perfuzie coronariană hipotermică ușoară (28—32°C), intermitentă, de 9% la cei cu oprire cardiacă ischemică hipotermică (temperatura miocardică 20—27°C) și nulă la pacienții la care cardioplegia a fost indusă de K și hipotermie (temperatura miocardică 8—18°C). Supraviețuirea la un an a fost de 88% și la 3 ani de 77%, cifre care nu diferă semnificativ de cele ale pacienților operați cu valvulopatie fără cardiopatie ischemică și sînt net superioare față de cifrele comunicate la valvulopatii aortici cu cardiopatie ischemică supuși exclusiv la înlocuire valvulară.

Discuțiile asupra abordării chirurgicale a unei *singure* artere coronare afectate nu sînt încă încheiate și nu există o unanimitate de păreri asupra acestui subiect.

Stenoza semnificativă a primei artere septale reclamă din punct de vedere chirurgical necesitatea unei revascularizări în mod direct (prin stabilirea unui *bypass* aorto-coronarian chirurgical cu prima arteră septală), sau în mod indirect prin endarterectomie și pontaj aorto-coronarian al descendentei anterioare stîngi (sau interventriculara anterioară, cum o numesc autorii francezi). Preferințele autorilor (40) merg către un *bypass* aorto-coronarian direct, dar totuși revascularizarea indirectă se impune în situațiile în care artera nu a putut fi grefată din cauza unei boli difuze severe.

Numeroase controverse există asupra tratamentului chirurgical în cardiopatia ischemică în circumstanța în care există o stenoză semnificativă izolată (numai pe descendenta anterioară stîngă). Discuțiile se duc nu numai asupra oportunității practicării operației, dar și asupra grefelor care trebuie utilizate (artera mamară internă sau vena safenă). În acest sens au fost studiate (466) două loturi de cîte 100 pacienți la care pontajul a fost realizat la un lot cu artera mamră internă, iar la celălalt cu grefă



Scanned with OKEN Scanner

de venă safenă. Concluzia autorilor este aceea că se pot face recomandări de revascularizare în mod selectiv la pacienții cu stenoze severe izolate ale descendentei anterioare stîngi. În privința grefei autorii o preferă pe cea de venă safenă, deoarece artera mamară internă ar prezenta anumite dezavantaje, care s-ar concretiza prin:

1) fluxul potențial maximal mai scăzut prin artera mamară internă;

2) procedeul operator este mai complex și antrenează tulburări hemodinamice la pacienții mai instabili, cu depresiunea funcției respiratorii și creșterea incidenței sîngerării postoperatorii;

3) tehnica de anastomoză e mai dificilă deoarece dimensiunea arterei mamare interne este mai mică, iar artera e mai fragilă.

Există însă autori care preferă artera mamară internă pentru următoarele considerente:

1) rata de permeabilitate tardivă este mai mare;

2) grefele de venă prezintă modificări morfologice (hiperplazie, proces de ateroscleroză);

3) testul de efort ar fi mai favorabil influențat de grefa de arteră mamară internă față de cea de venă safenă;

4) eliminarea anastomozei aorto-venoase.

Din experiența autorilor rezultă că nu există diferențe statistic semnificative, între cele 2 grupări cu *bypass*-uri diferite, privind: rata infarctării, moartea, reoperația și clasa funcțională (după NYHA).

Pe cele 200 de cazuri studiate timp de 67 luni, concluziile sînt foarte optimiste: supraviețuire 98%. mortalitate operatorie absentă; dispariția simptomelor și risc scăzut de complicații ale cardiopatiei ischemice.

Chassignole și colab. (121) dispun de o mare experiență (350 de pacienți operați și urmăriți timp de 6 ani) privind utilizarea arterei mamare interne în anastomoza cu artera descendentă anterioară stîngă. În cazurile în care s-a realizat un *bypass* bitroncular sau tritroncular s-a folosit artera mamară internă pentru *bypass*-ul cu descendența anterioară stîngă, iar pentru celelalte artere vena safenă internă. Supraviețuirea la 6 ani a fost de 96% în cazul în care *bypass*-ul s-a realizat exclusiv între mamara internă și descendenta anterioară stîngă, scăzînd la 94% cînd 2 trunchiuri au fost bypasate sau la 80% cînd revascularizarea s-a realizat pe 3 trunchiuri arteriale. Autorii concluzionează că artera mamară internă trebuie folosită pe scară largă pentru revascularizarea arterei interventriculare anterioare, deoarece ea pare să fie mai puțin interesată de procesul aterosclerotic decît grefa de venă safenă.

Abordarea chirurgicală a *descendentei anterioare stîngi* nu găsește un consens în rîndul specialiștilor. Credem că e util să consemnăm opiniile lui Martial Bourassa (79), o autoritate mondială în domeniul cardiologiei. Referindu-se la concluziile optimiste ale lui Lytle și colab. (466) expuse de noi anterior își manifestă în mod deschis rezervele asupra *bypass*-ului pornind de la constatarea că rezultate la fel de bune, după o urmărire extinsă pe 5 ani s-au obținut și printr-un tratament conservator (cu nitrați și β-blocante) cînd este vorba de o stenoză izolată a acestor ramuri din coronara stîngă. Riscurile operației includ în opinia sa: o mortalitate operatorie care (conform majorității statisticilor) se cifrează la 1% (cînd funcția ventriculului stîng e bună); apariția unui infarct miocardic perioperator (proporția diverselor statistici e viciată de faptul că apariția pe traseul electric a undelor Q subestimează frecvența infarctului miocardic acut, iar valorile crescute ale CK-MB o supra-

Scanned with OKEN Scanner

estimează; se apreciază că frecvența lui reală ar fi de 5—10%); ocluzia precoce a grefei (înregistrată la 15—20% din grefe după primul an; rata anuală de ocluzionare după primul an ar fi de 2%). Dispariția durerii se poate obține și cu nitrați și β-blocante. Bourassa afirmă că la 5—10% din pacienți reapare durerea și capacitatea redusă la efort după operație, iar la 5 ani numai 50% din pacienți ar rămîne asimptomatici. Nu există indicații că *bypass*-ul ar preveni infarctul miocardic acut (rata anuală de survenire a infarctului — 3—4% — ar fi similară cu cea remarcată la pacienții tratați medicamentos). De asemenea tratamentul chirurgical nu ar prelungi supraviețuirea mai mult decît cel medical. Ar exista totuși, în conformitate cu părerea lui Bourassa, o situație în care afectarea izolată a acestei artere ar impune soluția chirurgicală și anume atunci cînd există o stenoză severă însoțită de simptome care limitează activitatea bolnavilor în pofida unui tratament medical adecvat. Dar se pare că și acești pacienți ar putea să beneficieze de o metodă nechirurgicală și anume angioplastia transluminală coronariană percutantă, metodă expusă în cuprinsul acestei cărți.

Afectarea unui trunchi coronarian principal (cum ar fi *artera coronară stîngă principală*) schimbă atitudinea terapeutică și impune *bypass*-ul chirurgical adesea ca o soluție terapeutică unică. Utilizînd clasificarea NyHA se remarcă de fapt că toți pacienții operați de Mc Conahay și colab. (491) aparțineau, preoperator, claselor II, III și IV, dar marea majoritate a bolnavilor se includeau în clasele IV și III. Rata mortalității intraoperatorii la 146 pacienți a fost de 1,4%, incidența infarctului miocardic perioperator a fost de 4,8%. Infarctul miocardic postoperator nefatal s-a semnalat la 2,8%, iar mortalitatea postoperatorie tardivă (pînă la 18,1 luni de la operație) a fost de 3,5%.

„Coronary Artery Surgery Study", un studiu în cooperare realizat în 15 centre medicale, a cuprins 13 621 bolnavi (în perioada august 1975 — august 1977). Din 1 070 pacienți (7.9%) cu stenoză semnificativă a trunchiului principal al arterei coronare stîngi, la 756 s-a practicat un *bypass* coronarian chirurgical. Mortalitatea operatorie a fost în medie 4,4%, fiind mai mare la persoanele mai în vîrstă și la femei. De asemenea mortalitatea a fost mai mare în prezența unei insuficiențe cardiace congestive, unui angor instabil, unei scăderi a fracției de ejecție și a unui grad de stenoză mai mare (astfel la un grad de stenoză $\geqslant 90\%$ s-a înregistrat o mortalitate operatorie de 9,8%). Se pare că această mortalitate nu a fost influențată de existența în antecedente a hipertensiunii arteriale, a diabetului zaharat sau a infarctului miocardic.

Deși tehnicile chirurgicale ameliorate au scăzut rata mortalității operatorii, totuși aceasta continuă a fi mare în situația în care trunchiul principal al coroanei stîngi prezintă o stenoză semnificativă.

Ca o concluzie generală putem considera că revascularizarea miocardică directă poate ameliora consistent calitatea și durata vieții la pacientul cu stenoză semnificativă a trunchiului arterei coronare stîngi.

Relațiile dintre *infarctul miocardic* și revascularizarea chirurgicală a miocardului sînt la ora actuală mai bine precizate. Am amintit deja că printre complicațiile acestei metode chirurgicale se înscrie așa-numitul infarct perioperator. Rezultatele obținute prin acest procedeu și incluse în diverse statistici publicate sînt divergente, pentru că, printre altele, incidența infarctului perioperator diferă în funcție de mijloacele utilizate pentru detectarea lui.

Se pare că apariția acestei complicații comportă 2 mecanisme: 1) ocluzia vasului; 2) leziunea de reperfuzare. Evidențierea și diferențierea acestor me-

Scanned with OKEN Scanner

canisme a fost realizată, în mod experimental, pe ciini de Long și colab. (454) folosind scintigrafia cu pirofosfat de staniu marcat cu Tehneţiu^{99m}.

Metodele folosite pentru diagnosticarea infarctului miocardic perioperator sînt: examenul electrocardiografic, determinările enzimatice (în special CK-MB), scintigrafia cu pirofosfat marcat cu Tehenţiu^{99m} și coronarografia cu angiocardiografie (pentru aprecierea permeabilităţii grefelor și pentru detectarea apariţiei unor noi mișcări anormale ale peretelui miocardic). Există cercetări (612, 613, 636) care au utilizat aceste metode și după revascularizarea miocardului, căutînd să stabilească valoarea diagnostică a tuturor acestor mijloace de diagnostic și modul de corelare a lor. Pentru Raabe și colab. (612, 613) o scintigramă cu pirofosfat marcat cu Tehneţiu^{99m} pozitivă după *bypass*-ul coronarian chirurgical se corelează mai bine cu apariţia la angiocardiografie a unor noi mișcări anormale ale peretelui miocardic și cu ocluzia grefei, decît o electrocardiogramă pozitivă (apariţia unor unde Q pozitive) și prin aceasta metoda scintigrafică decelează mai aproape de realitate incidenţa infarctului perioperator.

În privinţa semnificaţiei reale a determinării activităţii enzimatice (CK-MB) se apreciază că această metodă este foarte sensibilă, dar în bună parte nespecifică pentru diagnostic.

La concluzii similare ajung și Righetti și colab. (636) care constată (folosind pre- și postoperator înregistrările electrocardiografice, determinările enzimatice — CK—MB — și scintigrafia cu Tehneţiu^{99m}) următoarele: 1) apariţia postoperatorie a unor unde Q pe traseul electric subestimează incidenţa afectării miocardice prin actul chirurgical; 2) determinarea activităţii enzimatice (CK—MB) supraestimează frecvenţa infarctului perioperator; 3) o mai reală apreciere a apariţiei acestei complicaţii se poate face folosind cele 3 metode concomitent. De fapt aceste concluzii vin să confirme opinia lui Bourassa amintită anterior.

O hipertensiune arterială postoperatorie consecutivă *bypass*-ului coronarian chirurgical, cu o durată mai mare de 1/2 de oră se consideră ca fiind un fenomen comun. Necesitatea tratării ei ar fi justificată de reducerea riscului hemoragiei.

O foarte interesantă lucrare de sinteză își propune să facă o mare personalitate a cardiologiei mondiale, Shahbudin Rahimtoola, pentru a elucida (în 1982) dacă s-au înregistrat modificări esenţiale în *bypass*-ul aorto-coronarian chirurgical în ultimii 10 ani.

Concluzia generală este optimistă.

— Se semnalează astfel că *mortalitatea operatorie* a scăzut semnificativ. La *Cleveland Clinic* în ultimii ani ea este sub 2%.

Evident, mortalitatea operatorie este în funcţie de numărul vaselor stenozate semnificativ, fiind direct proporţională cu acest număr, sau cu interesarea trunchiului principal al coroanei stîngi.

Un alt element de care depinde mortalitatea operatorie este vîrsta. Se demonstrează astfel că la bolnavi sub 45 de ani, în perioada primilor ani se înregistra o mortalitate de 5,1% și ea a ajuns la 0% în ultimii ani. Între 46 și 65 de ani proporţia a scăzut de la 3,6% la 1,3%, iar peste 65 de ani scăderea este de la 3,3% la 2%.

Se remarcă faptul că mortalitatea operatorie e mai mare la femei decît la bărbaţi și de asemenea mai mare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Fracția de ejecție influențează și ea mortalitatea operatorie, afirmîndu-se că o fracție de ejecție de $\geq 0{,}50$ echivalează cu o mortalitate de 1,9%, pe cînd valorile fracției de ejecție $<0{,}19$ dau o mortalitate de 6,7%.

Recurgînd la *Coronary Artery Surgery Study* efectuat pe 15 centre, care au analizat 6 630 de pacienți operați, Rahimtoola observă că două din aceste centre au raportat o mortalitate de 0%, iar în 7 centre proporția a fost mai mică de 2%.

— Ultimul deceniu a înregistrat de asemenea o „drastică" scădere a incidenței *infarctului miocardic perioperator* (de la 11,4% la 2,4% la Universitatea Alabama, de la 7,1% la 1,2% la Cleveland Clinic).

— La ora actuală se tinde la o *revascularizare completă* a miocardului. Astfel dacă numărul grefelor per pacient era de 1,4—1,9 în anii 1970—1972, el a crescut la 3,4 (în 1977).

— În sfîrșit, entuziasmul ultimului deceniu s-ar concretiza printr-o mai *importantă supraviețuire tardivă*.

Recurgînd la statistica lui Loop și colab., care în perioada 1967—1970 au operat 741 de pacienți, iar în perioada 1971—1973 un număr de 3 000 bolnavi, Rahimtoola dă următoarele date de supraviețuire, la 5 ani, pe cele două perioade operatorii:

Cînd a fost interesat un vas supraviețuirea a fost de 91,5%, respectiv 96,5%.

Afectarea a două vase a condus la o supraviețuire de 88,0% și 93,6%.

Îmbolnăvirea a 3 vase s-a soldat postoperator cu o supraviețuire de 85,0%, respectiv 89,8%.

Pentru anul 1981, în comparația tratamentului chirurgical cu cel medical, este de reținut superioritatea primului în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei și prelungirea vieții.

Iată o comparație pe care Rahimtoola o face în privința ameliorării simptomatologice la bolnavii cu angor operați față de cei tratați medical:

	Tratament chirurgical	*Tratament medical*
1. Bolnavi asimptomatici	50—70%	0—9%
2. Bolnavi ameliorați	85—90%	50%
3. Bolnavi fără angor de repaus	81%	65%
4. Bolnavi fără angor instabil	82%	55%
5. Bolnavi ce nu mai au nevoie de nitroglicerină	75%	36%
6. Bolnavi care nu mai au nevoie de Propranolol	87%	33%
7. Lipsa unor evenimente coronariene pe o durată pînă la 7 ani	50%	12%

Eforturile făcute în ideea stabilirii unui consens asupra stadiului actual al tratamentului chirurgical al cardiopatiei ischemice s-au concretizat în concluziile unei conferințe (*National Institutes of Health Consensus Development*

Scanned with OKEN Scanner

Conference Statement on Coronary Bypass Surgery: Scientific and clinical Aspects) care s-a ținut la Bethesda (Maryland) în S.U.A., în decembrie 1980. S-a considerat util să se dea un răspuns adecvat la 5 întrebări esențiale și anume:

1. Care este tratamentul general al cardiopatiei ischemice, în ce context ar trebui să fie considerată chirurgia coronariană?

Se impune, în primul rînd, necesitatea stabilirii unui diagnostic cu maximum de acurateţe folosind cu discernămînt o serie de metode (istoricul bolii, examenul fizic, examenul ECG cu testul de efort, explorarea neinvazivă a perfuziei miocardice prin izotopi și în cele din urmă evaluarea anatomiei circulației coronariene — prin coronarografie — și a funcției ventriculului stîng).

Întrebarea care se degajă este aceea de a ști dacă pacientul poate să facă un infarct miocardic sau o moarte subită. Aceste posibilități se au în vedere dacă există o stenoză severă a trunchiului principal al coronarei stîngi și o stenoză proximală a unor ramuri coronare majore. În aceste circumstanțe intervenția chirurgicală se ia serios în discuție. Dacă explorarea coronarografică nu decelează stenoze critice ale unor ramuri coronare majore tratamentul chirurgical nu este indicat.

În orice caz, înainte de a ne gîndi la eventualitatea unui tratament chirurgical este necesară instituirea unei terapii medicale „comprehensive" cu evaluarea periodică a rezultatelor. În acest sens se impun o serie de măsuri: controlul optim al factorilor de risc ai aterosclerozei, modificarea stilului de viață, folosirea unor droguri (nitroglicerina, nitrații cu acțiune lungă, betablocantele, antiaritmicele, digitala) în doze corespunzătoare.

Rezistența la tratament impune ideea unui *bypass* coronarian chirurgical. Se semnalează că mortalitatea operatorie a scăzut (1—2%) grație unei anestezii mai bune, unei mai bune protecții a miocardului în timpul revascularizării, unei mai complete revascularizări.

Permeabilitatea grefei de venă safenă a fost de 80—85% la 2 ani după operație.

2. Cum se definește un diagnostic rațional edificat înaintea recomandării terapiei medicale sau chirurgicale?

Există cîțiva factori de care trebuie ținut cont: instabilitatea și severitatea anginei, efectul bolii asupra calității vieții, funcția cardiacă și vîrsta.

Angina stabilă care alterează calitatea vieții trebuie explorată coronarografic. Angina instabilă necesită o explorare coronarografică de urgență dacă terapia medicală maximală nu duce la dispariția simptomelor. Revascularizarea chirurgicală miocardică trebuie efectuată de urgență.

La pacienții cu angor tipic insuficient de sever se recomandă o testare neinvazivă. Nu există un consens asupra metodelor de diagnostic, unii autori trecînd direct la coronarografie, alții practicînd testul electrocardiografic de efort, care ar putea decela afectarea serioasă a trunchiului principal al coroanei stîngi sau a 3 vase. În aceste situații se indică terapia chirurgicală.

O lipsă de consens există în privința atitudinii terapeutice în angina incertă sau atipică. O explorare complexă neinvazivă este necesară.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavii care supraviețuiesc unui infarct miocardic acut pot fi împărțiți în subgrupe cu risc crescut și risc scăzut pe baza datelor clinice și a unor teste neinvazive: ECG de efort, studiile cu radioizotopi ale funcției ventriculare și înregistrarea electrocardiografică timp de 24 de ore. Cei cu risc crescut vor fi supuși unei coronarografii și angiografii a ventriculului stîng și, în funcție de aceste rezultate, pot fi operați.

O atenție deosebită trebuie acordată bolnavilor cu cardiopatie ischemică însoțită de insuficiență cardiacă congestivă. Se va aprecia în ce măsură anumiți factori, care se pretează la intervenția chirurgicală (exemplu un anevrism ventricular, insuficiență mitrală severă, defect de sept ventricular ca urmare a unui infarct miocardic), contribuie la instalarea insuficienței cardiace.

3. Ce este cunoscut despre supraviețuirea pe termen lung după bypass-ul coronarian chirurgical la grupele specifice de pacienți?

S-a stabilit un consens potrivit căruia bolnavii cu *angor pectoris* cu o stenoză >50% a trunchiului coronar principal stîng, supuși intervenției chirurgicale, au o supraviețuire mai mare după *bypass* aorto-coronarian decît după tratament medical (supraviețuirea la 4 ani a fost de 89% și respectiv 60% după *„trial"*-ul *Veterans Administration* și 89% respectiv 67% la 5 ani după *„trial"*-ul european). S-a constatat că 10% din bolnavii supuși coronarografiei au acest gen de afectare a trunchiului coronarei stîngi.

Nu există un consens cînd se judecă efectele *bypass*-ului la pacienții cu 3 vase afectate, care reprezintă 30—40% din pacienții coronarografiați. Dacă rezultatele prezentate de *Veterans Administration* sînt mai proaste, studiul european găsește o supraviețuire ameliorată prin tratament chirurgical la acest subset de bolnavi.

La bolnavii cu 2 vase ameliorate studiile randomizate nu evidențiază o supraviețuire ameliorată prin tratament chirurgical față de tratamentul medical. Aceeași concluzie s-ar desprinde și pentru pacienții cu un singur vas afectat.

Se pare că sînt necesare studii suplimentare pentru identificarea unor variabile, nemăsurate în mod obișnuit, care pot să afecteze în mod curent supraviețuirea, în vederea testării mai critice a eficacității terapeutice.

4. Ce se cunoaște despre calitatea vieții pe termen lung după bypass-ul chirurgical?

Nu există un consens privind efectele benefice ale revascularizării chirurgicale a miocardului: dispariția durerii anginoase (în 80—90% din cazuri în angorul stabil), reducerea evenimentelor coronariene, a medicamentelor necesare și a frecvenței spitalizărilor, ca și trecerea bolnavilor într-o clasă funcțională NyHA mai bună.

Reluarea ocupației nu este un criteriu al beneficiului intervenției chirurgicale, deoarece măsura în care ea se realizează depinde de foarte mulți factori nemedicali.

Se consideră că reapariția anginei după operație se semnalează la 5% din pacienți pe an. La 2/3 din aceștia se remarcă o închidere a grefelor venoase. Progresiunea procesului de ateroscleroză în vasele nealterate este și ea responsabilă de reapariția simptomelor.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate similare privind calitatea vieții se observă și în angina instabilă, dar datele de urmărire se referă la o perioadă de observație mai scurtă decît în angorul stabil.

5. Care este dispersia ratelor de succes în intervenția chirurgicală în funcție de unitățile în care se practică ea și cît de importanți sînt factorii care influențează rezultatul?

Există diferențe importante privind rezultatele revascularizării miocardului care țin de echipa care operează, de experiența ei, de condițiile de anestezie și reanimare, de dotarea unității spitalicești, de îngrijirea postoperatorie.

Este un fapt constatat că mortalitatea intraspitalicească a scăzut (în unele spitale sub 1%), iar incidența infarctului miocardic perioperator este în jur de 5% (diminuată și ea).

În angorul instabil mortalitatea și incidența infarctului miocardic sînt mai mari cînd se operează de urgență (mortalitatea operatorie 6%, infarct miocardic perioperator 10%).

Interesarea trunchiului principal al coronarei stîngi dă, prin operație, o morbiditate și o mortalitate foarte puțin mai ridicate ca în angorul stabil. În schimb, aceste complicații operatorii sînt mai ridicate cînd există o disfuncție ventriculară stîngă severă. Astfel, dacă fracția de ejecție este $<25\%$, rata mortalității spitalicești este de 15—20%.

Se consideră ca insuficiente datele privind rolul *bypass*-ului chirurgical la bolnavii cu infarct miocardic acut sau aritmii ventriculare netratabile.

Ca o *concluzie generală* se desprinde ideea potrivit căreia revascularizarea chirurgicală a miocardului reprezintă un progres major în terapia bolnavilor cu cardiopatie ischemică. În funcție de subseturile selecționate de bolnavi se poate înregistra prin această tehnică terapeutică o ameliorare a calității vieții, în același timp cu o scădere a ischemiei miocardice și o creștere a duratei de supraviețuire.

În opinia noastră, timpul scurs și experiența acumulată nu sînt încă suficiente să ne ofere o concluzie definitivă asupra oportunității și avantajelor tratamentului de revascularizare directă chirurgicală a miocardului. Poate concomitent cu ameliorarea tehnicilor chirurgicale și de reanimare se vor găsi noi modalități de oprire a progresiunii procesului aterosclerotic pe arterele coronare indemne și de împiedicare a obliterării grefelor.

Oricum o operație relativ ușor de realizat, cu un risc operator mic merită să fie consemnată ca un pas important în tratamentul unor boli cu o atît de largă răspîndire și cu o letalitate atît de importantă.

De asemenea, în opinia lui Cairns și colab. (105) hipertensiunea arterială postoperatorie este un factor de risc semnificativ pentru infarctul miocardic perioperator, deoarece prezența ei reclamă o nevoie crescută de oxigen. Studiind această problemă la 102 supraviețuitori (din 103 pacienți supuși unui *bypass* aorto-coronarian) autorii amintiți au constatat: hipertensiune arterială postoperatorie (tensiunea sistolică $\geqslant 160$ mm Hg, tensiunea diastolică $\geqslant 100$ mm Hg) a fost prezentă la 59% din bolnavi; infarctul miocardic perioperator a survenit într-o proporție de 5,9% și numai la pacienții cu hipertensiune arterială postoperatorie, ceea ce implică instituirea unei terapii antihipertensive viguroase (dacă hipertensiunea arterială are o durată mai mare de o oră autorii recomandă perfuzia de nitroprusiat de sodiu).

Scanned with OKEN Scanner

Există situații în care infarctul miocardic acut beneficiază de revascularizarea miocardică chirurgicală ca de o metodă terapeutică de urgență. Pentru Philips și colab. (596) *bypass*-ul aorto-coronarian cu grefă de venă safenă (pe care l-au utilizat la 75 de bolnavi cu infarct miocardic acut, la 6,5 ore de la debutul durerii) ar avea avantajele de a întrerupe necroza miocardică, de a salva miocardul ischemic și de a revasculariza arterele cu leziuni obstructive neafectate de infarctul miocardic. Din cei 75 pacienți, un număr de 16 au necesitat folosirea unei medicații active și/sau aplicarea unui balon intraaortic pentru menținerea la niveluri convenabile a tensiunii arteriale preoperator. Printre acești bolnavi s-a semnalat un deces preoperator și 2 decese tardive. Restul de 59 de pacienți au fost hemodinamic stabili și nu au existat decese în urma actului chirurgical. Impresionează mortalitatea scăzută (1,3% operatorie, 2,8% tardivă) la acești pacienți la care gestul chirurgical s-a practicat de urgență și în condiții precare. Ameliorarea hemodinamică postchirurgicală s-a exprimat prin: creșterea fracției de ejecție (cu 34%), reducerea presiunii telediastolice a ventriculului stîng (cu 40%), a volumului telesistolic (cu 30%) și telediastolic (cu 15%) și creșterea volumului-bătaie (cu 25%).

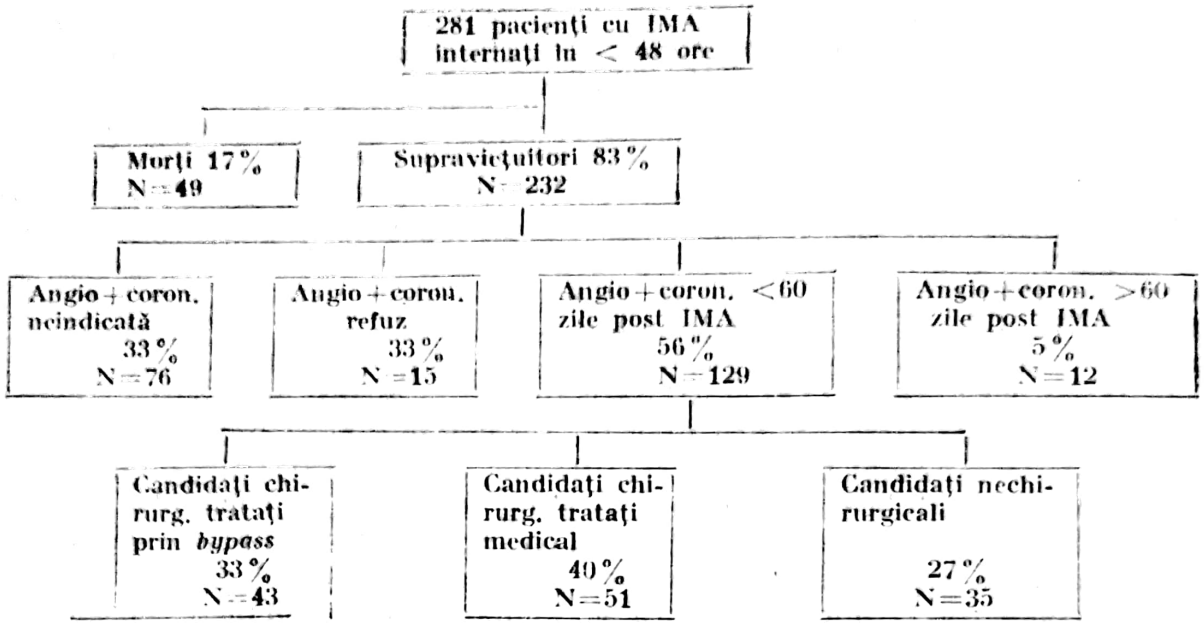
Valoarea reperfuzării miocardice precoce în infarctul miocardic acut poate fi mai corect apreciată, dacă se studiază grupuri similare de bolnavi tratate convențional (tratament medical) și chirurgical. O cercetare în acest sens au întreprins De Wood și colab. (188) pe două grupuri de bolnavi cu infarct miocardic acut anterior, tratate medical (95 pacienți) și chirurgical (97 pacienți) precoce prin *bypass* aorto-coronarian cu grefă de venă safenă. Evaluarea tratamentului s-a făcut prin stabilirea la fiecare grup a incidenței mortalității intraspitalicești și a mortalității tardive (la 30—68 luni). S-a constatat o mortalitate intraspitalicească de 15,7% și una tardivă de 28,4% la grupul tratat convențional și o mortalitate intraspitalicească de 4,1% și tardivă de 11,3% la grupul tratat chirurgical, ceea ce ar atesta superioritatea terapiei chirurgicale. Mai mult, dacă s-ar exclude pacienții cu șoc (tensiunea arterială <85 mm Hg, presiunea de umplere a ventriculului stîng >18 mm Hg și hipoperfuzia) mortalitatea intraspitalicească la grupul chirurgical s-ar reduce la 1,1%.

La concluzii similare ajung și Rogers și colab. (647, 648) care au analizat retrospectiv 129 pacienți internați în spital în primele 48 de ore de la debutul unui infarct miocardic acut. Acestor bolnavi li s-a practicat o coronarografie și o angiocardiografie în decurs de 60 de zile. În funcție de constatările coronarografice, de valoarea fracției de ejecție ($>0,25$) și de prezența a două sau mai multe segmente ventriculare reziduale afectate, bolnavii au fost considerați candidați chirurgicali. Din cei 94 pacienți considerați a fi candidați chirurgicali 43 au fost supuși la *bypass* chirurgical aorto-coronarian și 51 au fost tratați medical. Credem interesant și mai intuitiv să redăm, după autori, reprezentarea grafică a cazurilor de infarct miocardic acut îngrijite (schema nr. 3).

Concluziile pe care autorii le degajă după o urmărire medie de 23 ± 2 luni a bolnavilor considerați candidați chirurgicali și tratați fie prin *bypass* coronarian chirurgical, fie medical demonstrează superioritatea metodei chirurgicale. Ea se exprimă printr-o mortalitate de 7% în primul grup și de 16% în al doilea grup. Pacienții care aveau 1—10 segmente ventriculare afectate rezidual au avut o supraviețuire semnificativ ameliorată la grupul tratat chirurgical față de cel tratat medical ($93 \pm 5\%$ față de $64 \pm 11\%$). Moartea subită s-a consemnat la 12% din candidații chirurgicali tratați medical și la nici unul din candidații chirurgicali tratați prin *bypass* coronarian chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

Schema nr. 3



Ameliorarea tehnicilor operatorii, realizarea cardioplegiei la rece cu K, scurtarea duratei actului operator, tratamentul anestezic comprehensiv, monitorizarea extensivă (electrocardiografică și hemodinamică), utilizarea cu judiciozitate a unei medicații adecvate (vasodilatatoare, substanțe inotrope, beta-blocante), utilizarea contrapulsiei intraaortice cu balon au sporit succesele intervenției chirurgicale la bolnavii cu infarct miocardic la care s-a impus necesitatea (durere precordială persistentă sau recurentă, aritmie ventriculară rebelă la tratament) unei revascularizări miocardice, la un interval de 30—90 zile de la debutul infarctului. Waller și colab. (800) nu au constatat decese intraspitalicești la astfel de bolnavi, iar incidența unei reinfarctări perioperatorii au depistat-o (electrocardiografic) la 5% din pacienți.

În condiții coronarografice similare (scoruri coronariene similare) efectul revascularizării miocardice la coronarieni cu infarct miocardic în antecedente este adesea similar cu cel înregistrat la coronarienii fără infarct (351) în ceea ce privește ameliorarea simptomatologiei, folosirea nitraților, permeabilitatea grefelor (78% față de 79%) sau mortalitatea (0%) la un an. Există însă diferențe semnificative privind hemodinamica (ea este mai deficitară la bolnavii cu antecedente de infarct și s-ar traduce printr-o incidență mai crescută a disfuncției miocardice segmentare și a deficienței contractile).

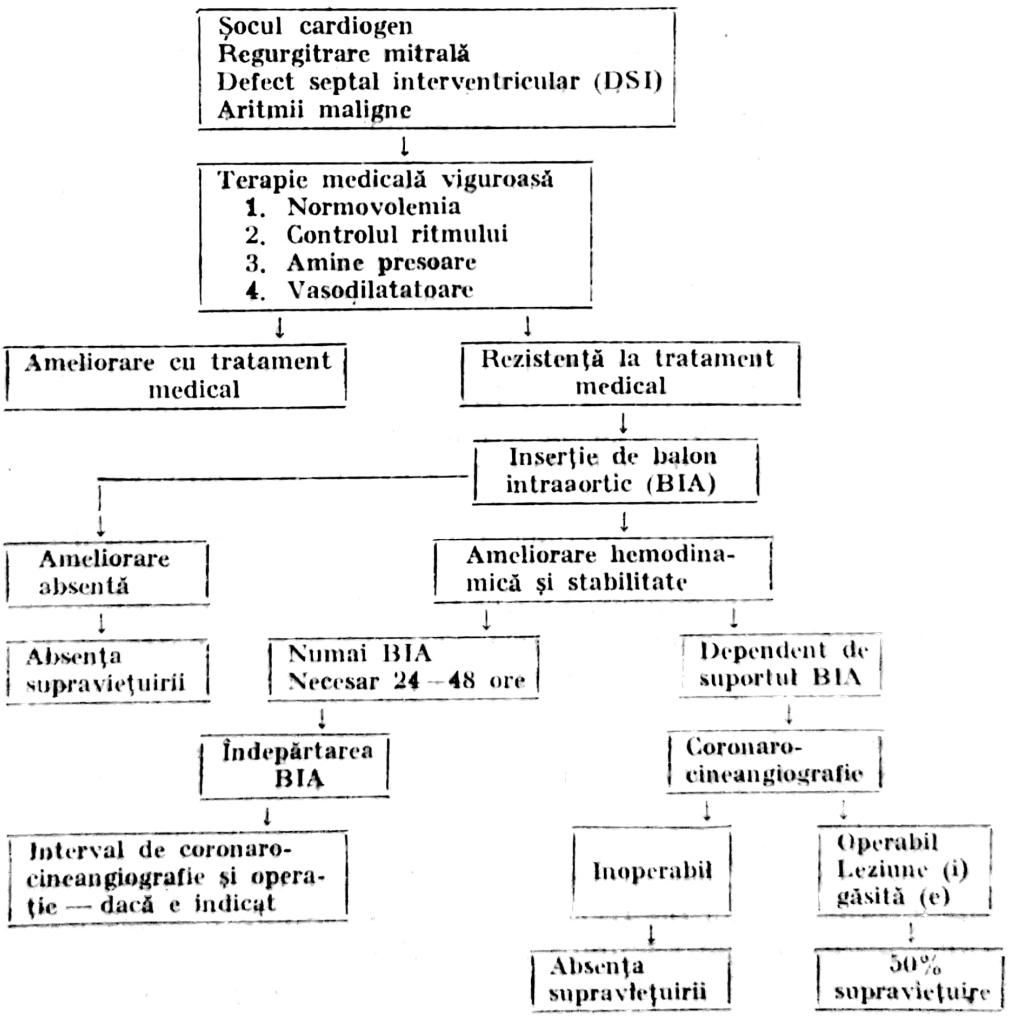
Persistența unei dureri anginoase, de tipul unei angine pectorale instabile, după constituirea unui infarct miocardic acut ridică probleme serioase de tratament. Rezistența la o terapie medicală maximală impune uneori, ca o necesitate, practicarea unei revascularizări miocardice precoce, revascularizare grevată, în opinia unor chirurgi, de riscul extinderii și al hemoragiei. Se pare însă că rezultatele obținute prin intervenția chirurgicală sînt bune, dacă ne referim la statistica lui Levine și colab. (436) privind 80 de bolnavi cu infarct miocardic acut și *angor pectoris* instabil, postinfarct, rezistent la terapia medicală. Intervenția chirurgicală s-a efectuat precoce (între 10 și 30 zile) de la debutul infarctului miocardic. Angina intratabilă și instabilitatea hemodinamică au necesitat folosirea pompajului intraaortic. S-au înregistrat 7 decese la cei 80 de pacienți operați (8,8%), dar 3 din acestea erau

datorate unor cauze extracardiace. Infarctul miocardic perioperator a fost consemnat la 2,5%. Urmărirea s-a extins pe o perioadă de 33 luni și în această perioadă a existat un deces tardiv și un infarct miocardic recurent nefatal. Angorul a fost practic absent la 96% din bolnavi.

Rezumînd avantajele terapiei chirurgicale în infarctul miocardic acut am putea spune (după Mc Enany și Gerald Austen — 492 —) că ea are ca scop: prevenirea extinderii necrozei miocardice, remedierea tulburărilor cardiovasculare provocate de tamponada pericardică, diskinezia ventriculară, insuficiența mitrală și șuntul stînga-dreapta rezultat prin ruptura septului intraventricular, sau excizia sau revascularizarea unui segment electric iritabil al miocardului ventricular. În ultimii ani contrapulsia cu balon intraaortic este folosită tot mai frecvent în îngrijirea pre- și postoperatorie în următoarele circumstanțe: revascularizarea miocardică acută, infarctectomie, înlocuirea valvulei mitrale și/sau închiderea defectului septal ventricular. Se apreciază că această metodă: crește debitul cardiac, reduce presiunea atrială stîngă și diminuă șuntul stînga-dreapta și volumul mitral regurgitant.

Vom reda în cele ce urmează (după McEnany și Austen) o schemă terapeutică pentru a înțelege mai bine locul și rolul pompajului intraaortic cu balon (schema nr. 4).

Schema nr. 4



Revenind la problema esențială a selecționării bolnavilor pentru intervenția chirurgicală vom repeta constatarea că succesele revascularizării chirurgicale a miocardului depind în primul rînd de acuratețea acestei selecționări, dar e util să adăugăm și faptul că mortalitatea operatorie scade continuu și sînt comunicate loturi mari de bolnavi operați lipsite de mortalitate operatorie. Iată, de pildă, la „Duke University Medical Center" la primii 787 pacienți, cărora li s-a efectuat un *bypass* aorto-coronarian, mortalitatea operatorie a fost de 9,7%. Ulterior această mortalitate a scăzut la 5,4%. La pacienții cu afectarea trunchiului principal al coronarei stîngi mortalitatea operatorie inițială a fost de 12,5%, apoi a scăzut. La 103 pacienți cu 3 vase stenozate semnificativ, dar sub vîrsta de 50 ani, s-a ajuns la o mortalitate operatorie de 2,9%. Se apreciază că — printr-o tehnică ameliorată și o bună selecționare a bolnavilor — mortalitatea operatorie se poate cifra în jurul lui 1%.

Într-un studiu critic recent (1982) Rahimtoola încearcă să sintetizeze indicațiile revascularizării miocardului prin *bypass* aorto-coronarian în angor astfel:

— interesarea semnificativă, prin procesul de ateroscleroză, a trunchiului coronarian principal stîng;

— surprinderea unei depresiuni a segmentului ST pe electrocardiogramă, la care s-ar adăuga cel puțin două din următoarele elemente:

- istoric de hipertensiune arterială;
- istoric de infarct miocardic;
- clasa funcțională III sau IV (după NyHA); toate aceste 3 elemente se pot asocia cu modificările ECG;
- clasa funcțională III care nu răspunde rapid și satisfăcător la o terapie medicală adecvată;
- clasa funcțională II în condițiile unei varietăți de circumstanțe clinice;

— restricția capacității de lucru sau modificarea de nedorit a modului de viață în pofida unei terapii medicamentoase judicioase;

— creșterea progresivă a anginei în ciuda terapiei medicale;

— pacienți care la testul de efort devin hipotensivi sau pot să atingă numai stadiile I sau II din protocolul Bruce;

— revascularizarea chirurgicală a miocardului ar trebui indicată mai timpuriu la unele categorii speciale de pacienți, cum ar fi de exemplu piloții de avioane.

C. Planché rezumă datele actuale (anul 1982) privind indicațiile chirurgicale în cardiopatia ischemică:

1. Angorul stabil invalidant. Se pot individualiza două situații opuse:
   a) Stenozele coronare principale, care interesează partea inițială a trunchiurilor arteriale mari, căreia îi urmează în aval o rețea puțin alterată sau indemnă; indicația chirurgicală este imperioasă.
   b) Alterări distale diseminate difuze sau etajate. Revascularizarea chirurgicală poate fi ezitantă, dar uneori (în mîinile unei echipe chirurgicale avertizate) se pot obține rezultate postoperatorii spectaculare.

2. Angorul instabil. Necesită tratament intensiv într-o unitate specială de îngrijire a coronarienilor (CCU). Se pot ivi două situații:
   a) Stabilizarea pacientului. Intervenția chirurgicală se realizează într-un al doilea timp, după o explorare coronarografică.

Scanned with OKEN Scanner

b) În ciuda tratamentului medical intensiv, fenomenele ischemice nu cedează. Se practică de urgență coronarografia și se intervine de urgență. Mortalitatea operatorie și riscul infarctului miocardic sînt mai mari.

3. Infarctul miocardic:

a) În faza acută. Intervenția chirurgicală intră în discuție în prezența unei deficiențe hemodinamice, care împiedică sevrajul drogurilor tonicardiace sau oprirea circulației asistate. Amenințarea unei extinderi sau a unei recidive a unei necroze recente pot pune, de asemenea, în discuție oportunitatea unei revascularizări chirurgicale a miocardului.

b) Tratamentul chirurgical într-un infarct banal recent pretează încă la discuții controversate.

c) În faza secundară a infarctului miocardic, în care există riscul unei complicații (inclusiv moartea subită), *bypass*-ul chirurgical coronarian vizează un subgrup cu risc crescut, la care intervenția chirurgicală poate să prevină o recidivă și să prelungească viața.

4. Angorul Prinzmetal. Dacă arterele coronare sînt normale radiologic se va recurge, prin excelență, la tratament medical. Riscurile pontajului aorto-coronarian sînt mai mari și persistența spasmului poate să explice anumite eșecuri. Actualmente se tinde tot mai mult la asocierea pontajului coronarian cu o plexectomie largă derivată din tehnica propusă de Arnulf.

5. Existența unor tulburări grave ale ritmului ventricular. Impune necesitatea gestului chirurgical. Anumiți autori au propus asocierea unei ventriculotomii subendocardice circulare al cărei mecanism de acțiune este încă prost cunoscut, dar care ar putea să realizeze o uniformizare a perfuziei miocardice regionale.

6. Cazuri particulare:

a) Bolnav asimptomatic. Intervenția chirurgicală intră în discuție cînd există o atingere semnificativă a trunchiului comun al coronarei stîngi sau o atingere a 3 trunchiuri principale. În prezența unor alterații coronarografice difuze actul chirurgical va fi contraindicat.

b) Leziuni monotronculare. Leziunea izolată a unui trunchi coronarian mare poate determina o temporizare a revascularizării miocardului și în acest caz se poate recurge la angioplastia transluminală. Atingerea descendentei anterioare stîngi implică abordarea chirurgicală, în opinia foarte multor autori.

c) Atingerea importantă a funcției ventriculare stîngi. Deși constituie un factor de prognostic prost, revascularizarea intră în discuție în caz de angor persistent și efectele ei sînt net superioare față de tratamentul medical.

Există 3 situații în care actul chirurgical e imperios necesar: prezența unei mari plăci diskinetice, a unei dilatații anevrismale sau a unei leziuni valvulare.

d) Angorul recidivat. Există două situații:

α) Recidive precoce (prin tromboza grefei). Se face o nouă explorare coronarografică și se poate reintervenі.

Scanned with OKEN Scanner

β) Recidivă mai tardivă (prin extinderea procesului ateromatos pe alte teritorii arteriale). Se are în vedere reintervenția chirurgicală.

e) Leziuni asociate. Este vorba de coexistența bolii coronariene cu leziuni vasculare cerebrale sau aortice joase. Se fac intervenții corective, în funcție de importanța fiecăreia din leziuni.

EFECTUL REVASCULARIZĂRII MIOCARDICE ASUPRA FUNCȚIONALITĂȚII INIMII

Revascularizarea chirurgicală a miocardului induce o serie de modificări privind *funcționalitatea miocardului ventriculului sting* și care pot atesta valoarea acestui procedeu terapeutic.

Se știe că infarctul miocardic poate interesa kinetica ventriculului sting și dispunem de metode (sîngerînde — angiocardiografia — și nesîngerînde — echocardiografia —) capabile să ne evidențieze capacitatea contractilă a fibrelor miocardice.

S-a încercat să se utilizeze nitroglicerina ca test, pentru identificarea anomaliilor de mișcare ale peretelui ventriculului sting, anomalii care ar putea fi ameliorate prin *bypass* coronarian chirurgical. În felul acesta nitroglicerina ar demonstra o valoare predictivă, indicînd segmentele diskinetice ale miocardului pe care revascularizarea miocardică chirurgicală le-ar ameliora. S-a constatat însă (Stadius și colab. — 715 —) că la pacienții cu infarct miocardic în antecedente specificitatea acestei metode este de 80%, cu o sensibilitate de 50%. La bolnavii cu cardiopatie ischemică, dar fără infarct în antecedente specificitatea a fost de 67%, sensibilitatea de 73% și acuratețea de 73%. Rezultă că această metodă are limite, care îi conferă exclusiv o valoare orientativă.

Eficacitatea abordării chirurgicale a cardiopatiei ischemice se poate aprecia prin modul de influențare a zonelor diskinetice ale miocardului. S-a constatat în acest sens (490) că tratamentul chirurgical ameliorează mai frecvent, decît cel medical, aceste zone, dar acest efect nu poate fi atribuit totdeauna unei grefe permeabile. Este de asemenea posibil să se constate o înrăutățire a kineticii (în 17% la bolnavii chirurgicali și 19% la cei tratați medical), chiar fără existența unui infarct miocardic intercurent. De semnalat este faptul că nu există o concordanță între kinetica ameliorată a miocardului și valorile fracției de ejecție (care în general nu se modifică în urma aplicării celor 2 modalități terapeutice).

Referitor la valorile fracției de ejecție, ca modalitate de apreciere globală a funcționalității miocardului, puținele studii efectuate pe un număr redus de pacienți ajung la concluzia că la 3 săptămîni de la operație fracția de ejecție (folosind ventriculografia cu izotopi în repaus și în efort) se ameliorează, dar începînd cu a 12-a săptămînă de la operație valorile ei scad părînd să indice prin aceasta o performanță diminuată a ventriculului sting (137).

În cazurile în care preoperator se decelează o disfuncție ventriculară stîngă, evaluarea funcționalității ventriculului sting la 10—14 zile postoperator (efort maximal pe cicloergometru, folosind examenul scintigrafic pentru determinarea fracției de ejecție, a mișcărilor peretelui ventricular și a volumului telediastolic) a condus la concluzia că revascularizarea mio-

cardică ameliorează net funcția ventriculului stîng în repaus și în timpul efortului. Trebuie să precizăm că este vorba de o explorare precoce a bolnavilor operați.

Se pare totuși că studii pe termen lung aduc date controversate privind ameliorarea funcțională a ventriculului stîng după revascularizarea chirurgicală a miocardului. Astfel Miller, Bruce și Dodge (515) consideră că *bypass*-ul chirurgical poate să determine beneficii fiziologice substanțiale, care se adaugă la dispariția fenomenelor subiective. Aceste beneficii se traduc prin creșterea debitului cardiac (atît prin creșterea frecvenței cardiace maxime cît și a volumului-bătaie), prin ameliorarea mișcărilor diskinetice, dar cu fracția de ejecție și volumele ventriculare nemodificate (ele erau însă normale și preoperator). Să nu uităm însă că era vorba de cazuri de angor de efort cu un singur vas coronarian afectat.

Constatările optimiste în studiile pe termen lung se pare că sînt prevalente, deși cel mai controversat indicator al funcționalității miocardului este fracția de ejecție, care în cel mai bun caz rămîne nemodificată. Parametrii studiați în afară de fracția de ejecție (viteza scurtării circumferențiale a fibrelor miocardice, mișcările anormale ale peretelui ventricular, debitul cardiac, volumele ventriculului stîng) au fost evaluați atît în repaus cît și la efort (pe cicloergometru sau pe covor rulant) și în general au fost corelați cu explorările coronarografice (pentru aprecierea permeabilității grefelor).

Dacă este vorba de pacienți cu funcția miocardică bună preoperator, aceasta se menține postoperator dacă grefele rămîn permeabile. Dacă însă funcționalitatea miocardică este alterată preoperator se înregistrează o ameliorare globală a performanței miocardice, în condițiile în care grefele sînt permeabile și o deprimare a funcției dacă grefele apar ocluzionate (823).

Adăugînd la explorările coronarografice și hemodinamice modul de folosire a nitraților și a β-blocantelor Brower și colab. (88) semnalează la bolnavi urmăriți la 1 și 3 ani de la operație o menținere, în general, a ameliorării subiective inițiale, în ciuda unei anumite progresiuni a bolii (evidențiată coronarografic). Funcția ventriculului stîng ar rămîne stabilă cu o oarecare creștere a folosirii nitraților (de la 23% la 34%), β-blocantele fiind folosite în aceeași proporție (34%), și o restricție minimală a activității fizice. Oricît de optimiști ar dori să fie autorii, degradarea funcțională nu poate fi ascunsă, în evoluția afecțiunii.

O explorare hemodinamică diversă a fost efectuată pre- și postoperator (la 1 an) la un grup de bolnavi supuși la revascularizare miocardică, în comparație cu un grup tratat medical (30). Indicatorii hemodinamici nu au prezentat modificări semnificative în grupul tratat medical, pe cînd la bolnavii cu pontaj aorto-coronarian ameliorările s-au concretizat prin: scăderea semnificativă a presiunii pulmonare capilare după efort; creșterea indexului cardiac după efort; creșterea presiunii arteriale în repaus; creșterea alurii ventriculare în repaus.

Este util să amintim aportul echocardiografiei pentru aprecierea performanței ventriculare la bolnavii coronarieni tratați chirurgical sau convențional. Mai nou (487) se atrage atenția asupra necesității de a realiza o monitorizare a performanței ventriculului stîng prin echocardiografia transesofagiană.

Determinarea funcționalității ventriculului stîng impune, în opinia noastră, studii mai numeroase, realizate pe un număr mai mare de pacienți

Scanned with OKEN Scanner

și extinse pe o durată mai mare de timp. În felul acesta am avea o privire mai aproape de realitate a efectelor tratamentului medical și chirurgical.

Pornind de la ideea că mecanismul patologic fundamental al cardiopatiei ischemice constă în dezechilibrul ce se creează între cerere și efort, s-a căutat să se stabilească măsura în care se satisfac necesitățile în oxigen ale miocardului în urma tratamentului chirurgical.

Aprecierea fluxului sanguin coronarian s-a făcut în funcție de numărul grefelor (499). S-a constatat că fluxul miocardic total nu variază în mod semnificativ în funcție de numărul grefelor plasate.

Cercetările întreprinse în angorul instabil (398, 399) au arătat că din 20 de zone cu perfuzie anormală, identificate preoperator, 13 au prezentat o ameliorare evidentă a perfuziei postoperator (la 3—6 luni). Zonele care au prezentat o ameliorare a perfuziei ventriculului stîng au fost asociate cu îmbunătățirea contracției, iar pacienții au remarcat o scădere semnificativă a durerii anginoase și o creștere însemnată a toleranței la efortul realizat pe covorul rulant.

Nivelul perfuziei miocardice se corelează cu permeabilitatea grefelor. În acest sens s-a apreciat perfuzia în repaus și la efort. În condițiile în care perfuzia la efort și la repaus a fost normală, permeabilitatea grefelor a fost de 82%. De asemenea s-a constatat o permeabilitate ridicată a grefelor (81%) în zonele în care anomaliile perfuziei de efort au dispărut sau au devenit puțin aparente în repaus. În condițiile în care defectul de perfuzie din efort a rămas neschimbat în repaus proporția grefelor ocluzionate este foarte mare (73%) (398, 399).

Ameliorarea perfuziei miocardice după revascularizarea chirurgicală a miocardului a fost apreciată la un lot de coronarieni față de un grup de control normal, indicii utilizați fiind determinați atît preoperator cît și postoperator (la 8—10 zile) în condiții de repaus cît și după perfuzia de isoproterenol (4—8 μg/min. pentru a provoca o creștere a alurii ventriculare de circa 50%) (677). Parametrii urmăriți au fost: alura ventriculară, perfuzia miocardică regională (PMR), RVC (rezistența vasculară coronară, care este raportul dintre presiunea arterială medie și perfuzia miocardică regională) și IR (un index care reprezintă raportul dintre PMR și presiunea diastolică și care se prezintă astfel: $IR = \Delta PMR / \Delta PD \times 10^3$). Rezultatele obținute demonstrează o ameliorare semnificativă a acestor parametri după testul cu isoproterenol și facilitează constatarea că succesul revascularizării miocardice este un rezultat direct al fluxului miocardic de rezervă ameliorat. Dealtfel dublul produs ($AV \times TA$) s-a dovedit un indicator sensibil al consumului miocardic de O_2, a cărei sensibilitate nu scade în urma modificărilor hemodinamice din timpul anesteziei sau intervenției chirurgicale (818).

Există un proces de redistribuire sanguină în repaus care poate fi apreciat prin scintigrafie cu Thaliu[201]. Evidențierea acestui fenomen s-a realizat la bolnavi cu angină pectorală stabilă și instabilă pre- și postoperator. S-a concluzionat (46) că: defectele de fixare a Thaliului[201] pot să nu reprezinte cicatricea miocardică; redistribuirea sanguină în repaus poate să fie evidențiată la bolnavii cu angor stabil sau instabil; revascularizarea miocardică este, de obicei, asociată cu ameliorarea fixării precoce a izotopului în segmentele cu defecte inițiale și redistribuire sanguină postoperatorie.

Scanned with OKEN Scanner

Se pare că nu există o concordanță de opinii privind modul de influențare a funcționalității ventriculului stîng prin revascularizarea miocardului realizată chirurgical.

Datele culese de la mai multe studii (Rahimtoola) demonstrează că funcția ventriculului stîng, apreciată prin presiunea telediastolică a ventriculului stîng și fracția de ejecție nu se modifică semnificativ după *bypass*-ul aorto-coronarian chirurgical, cînd acești parametri se compară cu cei semnalați preoperator sau cu cei de la pacienții tratați medical, în studii randomizate.

Dacă fracția de ejecție este normală în repaus sau redusă după un infarct miocardic existent în antecedente, nu există rațiuni să se creadă că ea se ameliorează prin tratament chirurgical.

Există totuși studii care semnalizează ameliorări ale funcționalității ventriculului stîng, postoperator, la cei la care grefele se mențin permeabile și mecanismul probabil al acestui efect favorabil ar fi dispariția ischemei în repaus.

Unii autori acordă o valoare predictivă răspunsului preoperator la nitroglicerină, susținînd că o ameliorare a funcționalității ventriculului stîng prin folosirea acestui drog se va însoți și de o ameliorare postoperatorie. S-a remarcat chiar și faptul că nu numai segmentele hipokinetice ci și unele akinetice se pot ameliora la nitroglicerină atît pre- cît și postoperator. Se pare că valorile specificității, sensibilității și acurateței predicative a testului la nitroglicerină s-ar exprima prin următoarele cifre: 76%, 65% și 70%.

O ameliorare a mișcării peretelui ventricular consecutiv revascularizării chirurgicale a miocardului se asociază cu ameliorarea fracției de ejecție de la $0{,}47 \pm 0{,}03$ la $0{,}57 \pm 0{,}03$.

Un alt criteriu care trebuie luat în considerație îl reprezintă bătăile postextrasistolice, care arată aceeași magnitudine a modificării mișcării peretelui ventricular ca și prin testul cu nitroglicerină. Se consideră (Rahimtoola) că bătăile postextrasistolice cresc lungimea fibrei musculare și au un efect introp pozitiv.

CONTRADICȚIILE REVASCULARIZĂRII MIOCARDULUI

Am insistat mult asupra faptului că rezultatele tratamentului chirurgical în cardiopatia ischemică depind de o bună selecționare a bolnavilor și am arătat că această selecționare implică în mod necesar efectuarea unei *coronarografii* și a unei *ventriculografii*. Am avertizat că metodele acestea sîngerînde [fie că abordarea se face pe cale endobrahială (Sones) fie pe cale transfemurală (Judkin)] nu sînt lipsite de riscuri, consemnîndu-se o mortalitate de 1—3‰ din cazurile investigate, mortalitate în continuă scădere, legată de abilitatea și de experiența explorationistului.

Se consideră (757) că numai 50% din pacienții cărora li se practică aceste explorări pot să fie operați. Revascularizarea miocardică se pare a fi benefică în următoarele circumstanțe:

— Stenoză proximală semnificativă ($\geq 70\%$).

— Vascularizație distală de bună calitate (diametrul minim 1,5 mm; după alți autori acesta ar putea fi chiar de 1 mm).

— Mișcări normale ale ventriculului stîng, sau o reducere moderată și localizată a lor.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de leziuni ocluzive sau difuze distale este indicat ca revascularizaţia să fie precedată de o endarterectomie. Combinarea endarterectomiei cu *bypass*-ul coronarian chirurgical a fost realizată de Halin şi colab. (307) la 377 pacienţi (la care s-au practicat 530 endarterectomii) cu cardiopatie ischemică difuză. Mortalitatea precoce a fost de 4,8%, iar cea tardivă de 9,3%.

Criteriile hemodinamice care contraindică *bypass*-ul coronarian chirurgical ar fi (757): volumul telediastolic (peste 100 ml/m^2), hipokinezia globală, fracţia de ejecţie sub 0,30 (pentru alţi autori sub 0,35), presiunea telediastolică peste 20 mm Hg. Aşa cum am arătat deja, în condiţii de instabilitate hemodinamică, contrapulsia cu balon intraaortic poate ameliora protecţia miocardului şi să justifice pentru unii autori riscul operator la aceşti bolnavi.

Din punct de vedere clinic se iau în discuţie anumiţi factori, care eventual ar putea că *contraindice* gestul operator. În acest sens prezenţa unor factori de risc (ereditatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, diabetul) nu contraindică intervenţia chirurgicală, ca dealtfel nici prezenţa în antecedentele personale a unui infarct miocardic.

Cointeresarea arterială multiplă (stenoza carotidiană, arteriopatiile periferice, anevrismul aortei abdominale, leziunile renovasculare sau arteriopatia tractusului gastrointestinal) poate agrava prognosticul şi să crească riscul mortalităţii. Dispunem în privinţa cuplării chirurgiei coronariene cu chirurgia vasculară periferică de experienţa lui Deloche şi colab. (183) pe 10 cazuri în care, concomitent cu revascularizarea miocardului, s-a realizat şi o intervenţie chirurgicală vasculară periferică (5 cazuri cu pontaj aorto-brahiocefalic şi endarterectomie; 5 cazuri cu pontaj aorto-bifemural). Deşi nu s-a semnalat nici un deces şi nici o complicaţie gravă, autorii sînt în favoarea unei indicaţii foarte largi privind revascularizarea miocardică şi cerebrală concomitent, în timp ce *bypass*-ul coronarian cuplat cu revascularizarea membrelor inferioare trebuie să facă obiectul unor indicaţii precise şi limitate.

În general trebuie indicat un tratament prealabil al unei stenoze carotidiene serioase pentru a evita un accident neurologic printr-o scădere a circulaţiei extracorporale. Se recomandă ca chirurgia aortică renală sau gastro-intestinală să fie executată ceva mai tîrziu după revascularizarea miocardică.

Insuficienţa cardiacă de origine ischemică, cu cardiomegalie şi constante hemodinamice proaste, va constitui, alături de insuficienţa renală cronică severă sau insuficienţa respiratorie marcată, contraindicaţie pentru actul operator.

EFECTUL REVASCULARIZĂRII MIOCARDULUI ASUPRA SUPRAVIEŢUIRII IMEDIATE ŞI TARDIVE

Succesele abordării chirurgicale a cardiopatiei ischemice nu sînt dependente exclusiv de o bună selecţionare a „candidaţilor chirurgicali". Trebuie să reamintim faptul că atît *rezultatele imediate*, cît şi *supravieţuirea pe termen lung* depind şi de abilitatea, de experienţa chirurgului cît şi de ameliorarea tehnicilor anestezice, a protecţiei intraoperatorii a miocardului şi a stabilizării preoperatorii a pacienţilor. Vom exemplifica această afirmaţie prin experienţa extrem de bogată a lui Kouchoukos şi colab. (403, 404) bazată

pe studiul a 3 057 pacienți la care s-a realizat un pontaj aorto-coronarian și a 141 pacienți la care pontajul a fost asociat cu excizia unui anevrism sau a unor cicatrice miocardice, în perioada 1970—1977. Într-o primă perioadă — 1970—1973 — mortalitatea la 30 de zile a fost de 2,7% (pentru primul grup) și de 16,7% (pentru al doilea grup). În a doua perioadă de timp (1974—1977) mortalitatea a scăzut la 1,2% (la primul grup) și la 2,7% la al doilea grup, deși în a doua perioadă de timp nu s-au produs schimbări privind selecționarea bolnavilor.

Ca în orice procedeu terapeutic nou proba timpului este folosită pentru stabilirea cît mai exactă a aportului pe care chirurgia cardiovasculară îl aduce în această importantă boală care este cardiopatia ischemică. Datele acumulate prin studii longitudinale (retrospective sau mai ales prospective) sînt adesea divergente și nu oferă certitudinile unanimității.

Pentru Lawrie și colab. (426) în supraviețuirea tardivă după revascularizarea miocardului un factor important îl reprezintă „leziunile reziduale". Ei înțeleg prin leziune reziduală o stenoză coronariană (>70%) fără o grefă funcțională atașată distal de ea. Dacă mortalitatea perioperatorie pare a fi dependentă de vîrstă, de numărul vaselor afectate, de funcția ventriculului stîng (determinată preoperator), de durata actului operator și de leziunea reziduală, supraviețuirea tardivă (la cel puțin 5 ani) se asociază semnificativ numai cu performanța preoperatorie a ventriculului stîng și cu leziunea reziduală.

Bolnavii coronarieni cu o simptomatologie minimală sau medie, dar care au 3 vase coronariene afectate și o fracție de ejecție redusă (0,31—0,50) sînt net ameliorați în privința supraviețuirii (309, 310).

Elemente prognostice mai pesimiste privind supraviețuirea tardivă (dar pe un lot mai mic de bolnavi cu angină instabilă) aduc Davidson, Lamb și Schroeder, care constată că prevalența anginei a crescut progresiv în timpul primilor 5 ani postoperator. Rata mortalității cardiace și incidența infarctului miocardic cresc începînd cu al treilea an de la operație și se înregistrează mai frecvent la bolnavii care au avut infarct miocardic în antecedente sau la cei la care durerea anginoasă a apărut în primii 2 ani după intervenția chirurgicală.

Studiile longitudinale sînt extrem de diverse în privința concluziilor desprinse. Pentru Hartman și colab. (316) perfuzarea coronariană postoperatorie a fost optimă la 16 pacienți, mai bună la 24 și staționară și mai proastă la 20; dispariția completă a durerii sau diminuarea ei s-a remarcat la 88% din primul grup de bolnavi, la 79% din al doilea și la 50% din al treilea. Aceste date sînt obținute la 1 an după operație. Pentru Rodriquez și colab. (646) aprecierea făcută după 5 ani remarcă faptul că supraviețuirea la 5 ani după tratamentul medical este de 70%, iar după cel chirurgical 81%. Indicația chirurgicală s-ar impune în cazurile în care sînt afectate fie 2 vase coronare, fie trunchiul principal al coronarei stîngi. Rezultate bune la bolnavii cu 3 vase coronare afectate, cu un prognostic prost, pe un lot de 304 bolnavi operați și urmăriți timp de 5 ani, publică Mathur și colab. (485, 486). Incidența infarctului perioperator a fost de 9,5%, mortalitatea la 30 de zile 2,6%, mortalitatea tardivă 2,9%. Supraviețuirea la 5 ani a fost de 93,4%. În statistica lui Varnauskas (772) de 768 bolnavi (sub 65 de ani), 395 supuși revascularizării miocardice chirurgicale și 373 tratați medical, se semnalează o supraviețuire la 3 ani de 93,5% la grupul chirurgical față de 84,1% la cel

Scanned with OKEN Scanner

medical; la subgrupul de pacienți cu 3 vase stenozate semnificativ supraviețuirea a fost de 94,9% la grupul chirurgical și de 84,8% la cel medical; la bolnavii cu afectarea trunchiului principal al coronarei stîngi s-a remarcat o supraviețuire de 92,9%, la cei tratați chirurgical, față de 70,6% la cei tratați medical.

Analizînd factorii care influențează în sens favorabil supraviețuirea mai mare prin tratament chirurgical (1 158 pacienți) față de tratamentul medical (efectuat la 375 bolnavi), pe o perioadă medie de urmărire de 5,5 ani, De Rouen, Hammermeister și Dodge (185) consideră, în cazul afectării a 2 sau 3 vase coronare, că acești factori ar fi: vîrsta (peste 48 de ani), inexistența unui suflu cardiac, lipsa aritmiilor ventriculare pe traseul electrocardiografic de repaus; existența unei stenoze $<50\%$ pe trunchiul principal al coronarei stîngi; nefolosirea diureticelor; inexistența unui istoric de insuficiență cardiacă congestivă sau a unei cardiomegalii.

O urmărire pe 7 ani a unui număr de 748 bolnavi supuși unui *bypass* aorto-coronarian cu grefă de venă safenă remarcă (108): o mortalitate operatorie de 2,5%, o recurență anuală a anginei de 3,5% și o rată de infarctare tardivă anuală de 1,4%; un lucru important îl reprezintă proporția tardivă de supraviețuire, care, în mod global, se apropie de cea a populației generale a S.U.A.!

Un tratament, chirurgical sau medical, bine condus are repercusiuni favorabile asupra activității profesionale a pacienților. Într-un studiu făcut în S.U.A. s-a constatat că 87% din coronarieni s-au reîntors la muncă, prestînd o normă întreagă, iar 68% din bolnavi au prestat o muncă de birou („gulere albe").

Inconvenientele revascularizării miocardice prin *bypass* aorto-coronarian prin grefă de venă safenă sînt legate de modificările tardive ale grefei și progresiunea aterosclerozei, în special la arterele coronare negrefate (Campeau și colab. — 109 —). Un studiu morfologic efectuat de Bulkley și Hutchins (99) pe 97 grefe venoase, prelevate de la 55 pacienți autopsiați, a ajuns la concluzia că apariția precoce a trombilor intimali concentrici duce la transformarea lor într-o placă fibroasă, iar acest trombus precoce este un factor care contribuie la dezvoltarea aterosclerozei accelerate în grefele de venă safenă. Acest proces ar putea fi împiedicat prin acțiunea antiagregantă plachetară a sulfinpirazonei (Anturan), care administrată după *bypass*-ul aorto-coronarian (în doză de 800 mg pe zi) ar diminua procentul ocluziilor postoperatorii ale grefelor (727).

Rezumînd, după Thévenet (757), efectul revascularizării miocardice asupra supraviețuirii s-ar concretiza prin ameliorarea speranței de viață cînd:

— leziunea stenozantă se află pe trunchiul principal al coronarei stîngi (83% supraviețuire la 3 ani, față de 61% fără operație);

— există 3 vase coronare afectate (83% supraviețuire la 4 ani, față de 50%);

— există 2 vase afectate (creșterea cu 16% a supraviețuirii la 3 ani).

Dacă un singur vas este semnificativ stenozat diferența dintre rezultatele chirurgicale și cele ale tratamentului medical e mai puțin semnificativă (Sheldon, citat de Thévenet).

La ora actuală se consideră că în unele centre riscul operator este mai mic de 1%, riscul infarctului perioperator e mai mic de 4%, iar permeabilitatea grefei de peste 90%.

CONSIDERENTE CONCLUZIVE

În *concluziile* care se impun după această exhaustivă prezentare a revascularizării chirurgicale directe a miocardului trebuie să reținem faptul că *bypass*-ul coronarian chirurgical reprezintă indubitabil un moment esențial în terapia unei boli atît de importante prin morbiditatea și mortalitatea ei.

O scurtă incursiune în istoricul concepțiilor despre acest procedeu reține amploarea entuziasmului inițial, pe care personalități marcante au căutat să-l tempereze. La 5 ani de la practicarea primului *bypass* aorto-coronarian prin grefă de venă, Friedberg (258) considera că sînt necesare precauții și adăuga la aceste precauții un vechi adagiu, modificat pentru circumstanță: „Timeo chirurgos et dona ferentes". Considerăm ca necesar să reținem cîteva idei din acest editorial publicat în *Circulation* (în 1972). Amploarea revascularizării directe a miocardului în 1971 este atestată de faptul că din circa 50 000 operații cardiovasculare efectuate în S.U.A. aproximativ 25 000 au fost revascularizări chirurgicale directe pentru cardiopatia ischemică. Friedberg vorbea de „precauții" și nu de scepticism și își concretiza motivele prin: decepțiile înregistrate anterior prin procedeele indirecte de vascularizare a miocardului; absența studiilor de control; nesiguranță și dezacord privind istoria naturală clinică a cardiopatiei ischemice; lipsa evidenței că acest procedeu chirurgical ar preveni infarctul miocardic sau ar prelungi viața. Trei obiective esențiale ar trebui să urmărească *bypass*-ul coronarian chirurgical în opinia acestui mare clinician: 1) dispariția fenomenelor anginoase și a disconfortului produs de ele; 2) prevenirea infarctului miocardic; 3) prelungirea vieții. Pentru stadiul de atunci al acestei maniere de tratament chirurgical Friedberg considera că e necesar să se răspundă la 3 întrebări: 1) cine trebuie operat?; 2) cine trebuie să opereze?; 3) ce precuații sînt necesare?; Răspunsul la prima întrebare trebuie să vizeze pacienții care, în ciuda unui tratament medical bine condus, continuă să aibă dureri anginoase frecvente, în fiecare zi, spontan sau la un efort, iar aceste dureri anginoase să aibă repercusiuni asupra profesiunii și asupra modului de viață. Operația trebuie efectuată în centre bine stabilite, de chirurgie cardiovasculară, care dispun de medici antrenați și abili și un personal ajutător corespunzător. În opinia lui Friedberg frecvența medie a acestui gen de operație în aceste centre ar trebui să fie de minimum 1 sau 2 pe săptămînă. În privința precauțiilor ele interesează în primul rînd pe cardiologul care sfătuiește pe pacient să se opereze. Rolul acestui cardiolog ar fi să tempereze entuziasmul chirurgical și să sfătuiască pe bolnav să nu se opereze atîta timp cît simptomele sînt relativ infrecvente și tolerabile.

La 10 ani de la realizarea primei revascularizări miocardice directe Mc Intosch și Garcia (496) fac o trecere în revistă a rezultatelor obținute, în care se poate remarca o notă de pesimism și de reținere. Și ei (ca și Friedberg) remarcă amploarea acestui procedeu terapeutic afirmînd că în 1977 numărul operațiilor de acest gen practicate în S.U.A. au ajuns la 80 000—100 000 (iar în întreaga lume peste 300 000). Acest lucru s-ar exprlica prin: mortalitatea operatorie relativ scăzută și dispariția promptă a durerii anginoase. O serie de efecte adverse ale operației ar constitui încă reținere, uneori, importante de la practicarea ei: infarctele miocardice perioperatorii; progresiunea accelerată a bolii în circulația locală; ocluzia grefei (în 36% din cazuri la 3 ani). Ameliorarea clinică se degradează progresiv la anumiți

Scanned with OKEN Scanner

pacienți și nu există dovezi care să ateste faptul că *bypass*-ul chirurgical ar preveni sau amîna moartea subită. Autorii cred chiar că nu ar exista o diferență semnificativă privind rata mortalității între pacienții operați și cei tratați medical (considerînd că la aceasta ar contribui: influențarea pozitivă a factorilor de risc — începînd cu anul 1970 — și progresele realizate în tratamentul conservator — înființarea de C.C.U., folosirea lidocainei, propranololului, a furosemidului etc.). Revenirea la muncă nu s-ar realiza, potrivit acestor aurori, decît în 50% din cazuri.

Concomitent cu aceste aspecte menite și ele să tempereze entuziasmul chirurgilor, Mc Intosh și Garcia își propun să formuleze o serie de constatări și recomandări, care s-ar impune după un deceniu de experiență: *bypass*-ul coronarian chirurgical este tratamentul cel mai eficace pentru dispariția durerii anginoase refractară la terapia medicală curentă (el nu este însă superior unui tratament conservator adecvat în privința prevenirii sau ameliorării altor fenomene legate de cardiopatia ischemică: insuficiența cardiacă, aritmiile etc.); cu excepția afectării trunchiului principal al coronarei stîngi nu există indicii că revascularizarea miocardică chirurgicală ar prelungi durata de viață; nu există date care să susțină că terapia chirurgicală ar proveni moartea subită într-o proporție mai mare decît o terapie medicală adecvată; la pacienții asimptomatici *bypass*-ul aorto-coronarian chirurgical nu este justificat, pentru că nu există dovezi care să susțină faptul că el ar preveni apariția durerii, a infarctului miocardic, a insuficienței cardiace sau a morții subite; cardiopatia ischemică este în scădere în S.U.A. și acest lucru se justifică prin combaterea factorilor de risc și modificarea „stilului de viață".

La conferința de la Bethesda (Maryland) din decembrie 1980 privind găsirea unui consens în privința *bypass*-ului coronarian chirurgical, Mc Intosh încearcă să expună punctul de vedere al unui internist în privința acestui procedeu terapeutic. Atitudinea de reținere, de precauție răzbate și de astă dată. El consideră că cel puțin 8 probleme trebuie luate în discuție cînd se discută intervenția de revascularizare chirurgicală a miocardului în cardiopatia ischemică. Iată un rezumat al acestor probleme:

1. Operația este un adjuvant semnificativ la tratamentul unor anumiți pacienți cu cardiopatie ischemică.

— Procedeul poate ameliora, cel puțin temporar, calitatea vieții la 80—90% din bolnavii cu cardiopatie ischemică, refractară la terapia nechirurgicală.

— Ameliorările inițiale se deteriorează ulterior și lucrul acesta s-ar explica prin progresiunea procesului de ateroscleroză pe coronarele indemne.

2. Mortalitatea operatorie în anumite centre medicale este scăzută satisfăcător.

Amploarea acestei operații este extraordinară și se estimează că 750 000 —1 000 000 de pacienți au fost supuși *bypass*-ului aorto-coronarian în S.U.A., unde — potrivit opiniei lui Braunwald — s-a creat o adevărată „industrie" din această operație

Dacă în 1970 Favaloro și colab. comunicau pe 749 operații o mortalitate de 3,9% pentru un singur vas grefat și de 9,8% pentru două vase grefate, actualmente mortalitatea operatorie este de 1% sau chiar mai mică în multe centre.

Scanned with OKEN Scanner

3. Mortalitatea prin cardiopatia ischemică a scăzut puternic în ultimul deceniu în S.U.A.

Această modificare în istoria naturală a bolii a făcut ca selectarea subiecților de control, față de care să se compare beneficiile intervențiilor chirurgicale, în absența randomizării, să fie foarte dificilă.

4. Din cauza modificărilor privind mortalitatea prin cardiopatia ischemică, cunoașterea prognosticului pacienților cu această boală este incertă.

Se semnalează faptul că o serie de bolnavi asimptomatici sau ușor afectați nu consultă medicul decît cu ocazia unor *screening*-uri (cum ar fi cel pentru detectarea hipertensiunii arteriale). Ei au o mică probabilitate, cum se exprimă autorul, de „a-și găsi locul în literatura medicală".

5. Cardiopatia ischemică e o boală progresivă și intervenția chirurgicală nu pare să oprească extinderea ei în circulația indemnă.

6. Rezultatele terapeutice comunicate (fie chirurgicale, fie medicale) înclină spre partea pozitivă.

Mortalitatea operatorie, morbiditatea operatorie și rezultatele pe termen lung variază de la instituție la instituție și de la chirurg la chirurg.

Pentru Mc Intosch spitalele neacademice ar oferi o îngrijire mai bună.

7. Moartea prematură pare a fi amînată la pacienții care sînt asimptotici ca rezultat al stenozei trunchiului principal al coronarei stîngi.

8. Comunicările unei conferințe a „experților" sînt de obicei interpretate de public ca fiind reprezentative pentru rezultatele disponibile din întreaga țară.

Autorul caută să combată această idee. În opinia sa medicul trebuie să-și pună întrebarea nu dacă poate să facă un *bypass* aorto-coronarian, ci dacă ar trebui să-l facă.

Opus acestor constatări cu transparente considerații pesimiste sînt opiniile unor alți autori, care dispun de o mare experiență și sînt chirurgi.

Ne vom referi astfel la opiniile lui Kirklin, Kouchoukos și colab. (387) care consideră că progresele realizate în domeniul chirurgiei cardiopatiei ischemice sînt considerabile și foarte încurajatioare. Astfel în 1979 se considera că o mortalitate intraspitalicească de 5% este intolerabilă (la Centrul medical al universității Alabama mortalitatea generală a fost, în 1977, de 0,9%, ea fiind legată de vîrstă — crește direct proporțional cu vîrsta). Tot mai mult se tinde să se realizeze o vascularizare completă a miocardului, realizîndu-se un *bypass* la toate arterele cu un diametru de >1 mm (la Centrul medical Alabama au fost operați, în perioada 1970—1976, un număr de 2 405 pacienți, cu o mortalitate intraspitalicească de 0,9% și cu o medie de anastomoze distale de 3,4; mortalitatea nu diferă în funcție de numărul anastomozelor). În primii 3—5 ani după operație permeabilitatea grefelor este de 80%. Efectul terapiei chirurgicale este salutar asupra dispariției durerii anginoase; la un an după operație 75% din supraviețuitori erau complet lipsiți de simptome, comparativ cu 13% din bolnavii tratați medical. În opinia autorilor persistența durerii după operație s-ar explica fie printr-o revascularizare incompletă, fie printr-o închidere a grefei, fie printr-o afectare distal de anastomoză. În privința dispariției durerii toți autorii sînt de acord asupra rolului benefic al operației. Cînd această durere este intolerabilă se întîmplă ca însăși bolnavii să ceară operația. Nu putem uita un bolnav din îngrijirea noastră care folosea în jur de 30 tablete de nitroglicerină pe zi pentru a-și calma durerea și care, după operație, pur și simplu a aruncat

Scanned with OKEN Scanner

nitroglicerina pe care o avea asupra lui. Se întîmplă însă ca la un anumit interval după operație durerea să revină, cu mare frecvență și intensitate, să nu fie controlată prin tratament medical și bolnavul să fie dispus să facă o reintervenție chirurgicală (un alt caz din cazuistica noastră). Problema esențială pe care o ridică practicarea revascularizării chirurgicale directe a miocardului este aceea a prelungirii vieții dincolo de timpul pe care îl oferă tratamentul medical. Răspunsul la această întrebare este încă destul de controversat.

În opinia lui Weichert și colab. (811) este stabilit că inițial operația a fost folosită în angina intratabilă medical și ea a reușit să scadă folosirea unor medicamente (β-blocante și nitrați), să crească în mod semnificativ toleranța la efort și să amelioreze clasa funcțională (după NyHA) a bolnavilor. Se constată de asemenea că, după operație, scade incidența complicațiilor cardiace (infarct miocardic, angor instabil, aritmii ventriculare) în comparație cu tratamentul medical. În general calitatea vieții se ameliorează. Dar pentru a se da un răspuns la întrebarea privind prelungirea vieții utile, Kirklin și colab. (387) consideră că aceasta ar depinde de: vîrstă, sex, numărul arterelor stenozate și localizarea stenozelor semnificative, funcționalitatea ventriculului stîng, prezența hipertensiunii, a obezității, a obiceiului de a fuma și a aterosclerozei cerebrale, metode de protecție a miocardului în timpul operației, incidența și extinderea infarctului miocardic perioperator. Se consideră că supraviețuirea unui coronarian cu un singur vas operat poate fi egală cu a populației generale, dacă două vase sînt afectate și operate speranța de viață scade cu 5 ani față de populația generală, iar dacă se operează 3 vase se remarcă, la 5 ani, o supraviețuire cu 6% mai mică decît a populației generale.

Pentru Weichert și colab. (811) aprecierea duratei de supraviețuire prin tratament chirurgical implică necesitatea de a se compara rata deceselor prin tratament medical și chirurgical. Apelînd la statistica lui Reeves și colab. autorii amintesc că mortalitatea anuală după tratament chirurgical în cazul obstrucției severe a trunchiului coronarei stîngi sau a descendentei anterioare stîngi proximal de prima ramură septală este de 4,7% ,în timp ce prin tratament medical proporția e mult mai mare (17—19%).

Ruel și colab. (citați de 811) consemnează la un grup de 4 522 pacienți tratați chirurgical o supraviețuire de 90,2% după un singur *bypass* la 5 ani, de 85,1% după 2 *bypass*-uri la 4,5 ani și de 87,2% după un triplu *bypass* la 4 ani. Folosind statistica lui Reeves și colab., tratamentul medical ar fi ocazionat o supraviețuire de 89% cînd un singur vas e afectat, la 5 ani, de 69,4% pentru afectarea a două vase, la 4,5 ani și de 54,4% pentru interesarea a 3 vase, la 2 ani.

Diferențele ce se desprind comparînd aceste statistici (și altele) ar fi net în favoarea tratamentului chirurgical.

Experiența acumulată și ameliorarea tehnicilor chirurgicale au avut repercusiuni favorabile traduse prin: mortalitate operatorie scăzută (această mortalitate a fost zero pe ultimii 300 pacienți operați de Weichert și colab.); mortalitate generală scăzută (pe 800 *bypass*-uri consecutive aceiași autori comunică o proporție de 2,5%); o mai bună permeabilitate a grefelor; realizarea unei revascularizări miocardice complete (din cele 800 bypass-uri aorto-coronariene, 158 s-au practicat pe un vas, 285 pe 2 vase, 312 pe 3 vase, 42 pe 4 vase și 3 pe 5 vase).

Scanned with OKEN Scanner

În sfîrșit, Thévenet (757) crede că supraviețuirea utilă poate fi ameliorată prin tratament chirurgical în următoarele circumstanțe:

— cînd leziunea stenozată e situată pe trunchiul principal al arterei coronare stîngi sau în porțiunea proximală a descendentei anterioare stîngi;

— cînd sînt afectate 3 vase;

— cînd sînt afectate 2 vase (la 3 ani supraviețuirea este cu 16% mai mare decît prin tratament medical).

Dacă un singur vas e afectat nu există o diferență semnificativă între rezultatele obținute prin tratamentul chirurgical față de tratamentul medical. Autorul crede că dacă riscul operator e mai mic de 1%, riscul infarctului perioperator mai mic de 4%, iar permeabilitatea grefei de peste 90%, un *bypass* pe descendenta anterioară stîngă sau pe artera coronară dreaptă ar fi o măsură preventivă ideală. Dealtfel el vorbește de o „chirurgie preventivă" în ideea că aceasta micșorează riscul infarctului miocardic și al morții subite și prelungește viața. În opinia sa *bypass*-ul chirurgical preventiv s-ar indica, la persoane sub 50 de ani, în următoarele situații: în urma unui infarct miocardic ușor cu scopul de a preveni infarctul transmural subsecvent; după un infarct transmural necomplicat, pentru a evita apariția unei stenoze ocluzive pe o altă ramură coronariană, care ar putea afecta supraviețuirea; în angina pectorală ușoară cînd prin testul de efort ne convingem că rețeaua coronariană stîngă este serios compromisă; în situația în care coronarografia evidențiază stenoze serioase sau operabile.

Credem că o ultimă problemă care ar intra în discuția acestui pasionant capitol de terapie ar fi cea a momentului operator. Este o problemă similară cu cea care se pune în arteriopatiile periferice, în care indicația chirurgicală (și natura ei) nu se poate face fără o prealabilă angiografie. O cunoscută personalitate medicală română în domeniul arteriopatiilor periferice a dat cîndva un răspuns: mai tîrziu decît o fac chirurgii și mai devreme decît o fac internîștii.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ABAZA A. — *Q. S. Roger Bellon*, 1980, XXXI, 1, 38—44.
2. ABENAVOLI T. și colab. — *Circulation*, 1981, 63, 1, 54—64.
3. ACHUFF S. C. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II oct. 1978, vol. 57 și 58, p. 699.
4. ADAM S. A. și colab. — Reducing the risk: the low-dose pill and cardiovascular mortality. Al VIII-lea Congres european de cardiologie, Paris, 1980.
5. ADELSTEIN R. S., HATHAWAY D. A. — *Amer J. Cardiol.*, 1979, 44, 783—787.
6. A. H. A. Comitte Report — *Circulation*, 1980, 62, 2, 449 A—455 A.
7. A. H. A. Comittee Report — *Circulation*, 1979, 95, 2, 421—430.
8. ALDRICH R. F. și colab. — *Circulation*, 1979, 59, 6, 1 113—1 129.
9. ALTIERI P. I. și colab. — *Circulation*, supl. II, 1972, XLV și XLVI, II, 123.
10. AMSTERDAM E. A. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979 suppl. II, 59 și 60, 940.
11. ANTMAN E. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, 59 și 60, 290.
12. APETREI ED., CUNESCU V. — *Angina pectoris* și infarctul miocardic cu coronare permeabile. (Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor de inimă, sub redacția V. Cunescu și D. Drăghici), Ed. medicală, București, 1976.
13. APETREI ED. și colab. — *Arch. Union Méd. Balkanique*, 1980, XVIII, 4—5, 477.
14. ARAB M. R., WAFI A. A. — *Alexandria Med. J.*, 1973, 19, 1, 23—40.
15. ARMSTRONG P. W. și colab. — *Circulation*, 1977, 59, 3, 585—588.
16. ARMSTRONG P. W. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, 967.
17. ARONOW W. I. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, 565.
18. ARONOW W. I. — *Circulation*, 1980, 61, 2, 262—265.
19. ARONOW W. I. și colab. — *Circulation*, 1980, 61, 1, 66—69.
20. ARROTTI J. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, 695.
21. * * * — Aterosclerosis: mechanism, detection and prevention. Documenta Geigy — European Cardiology, 1980.
22. * * * — Arteriosklerose — Therapie in Sicht. Selecta, 31 aug. 1980.
23. BACHE R. J. — *Circulation*, 1978, 57, 3, 557—562.
24. BAILEY I. K. și colab. — *Circulation*, 1977, 55, 1, 79—87.
25. BALANGUER-VINTRIS I. și colab. — Relationship between incidence of ischemic heart disease and prevalence of risk factoris in the Manresa study, Al VIII-lea Congres european de cardiologie, Paris, 1980.
26. BALASUBRAMANIAN V. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 389.
27. BALDENWECK P. — *Nouv. Presse méd.*, 1980, 9, 26, 1 806.
28. BANRAH VIRINDERYIT S. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 398.
29. BAROLSKY S. M. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 5, 1 021—1 027.
30. BARRY W. H. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 37, 823—830.
31. BASSAN MAYER NO și colab. — *Circulation*, 1980, 62, 5, 933—935.
32. BATTLER A. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 5, 1 004—1 013.
33. BAUGHMAN K. L. și colab. — *Circulation*, 1981, 63, 2, 317—323.
34. BĂDĂRĂU Gh. și colab. — Efortul maximal în diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice. Al doilea Congres național de cardiologie, 1977, p. 33—34.
35. BĂDĂRĂU Gh. și colab. — Studiul comparativ al probelor de efort maximal și al antrenării electrosistolice atriale în diagnosticul cardiopatiei ischemice. Al II-lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 34—35.

Scanned with OKEN Scanner

36. BEAGLEHOLE R. şi colab. — *Circulation*, suppl. IV, 1980, 62, 83—92.
37. BEAUVERGER Y. şi colab. — *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1980, 29, 7, 521—524.
38. BECERRA-ALDAMA şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, 197.
39. BECKMANN Ch. H., KOPPES G. M. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, 350.
40. BEDARD P. şi colab. — *Circulation*, 1980, (suppl. I), 62, I—116/I—123.
41. BENEDICT C. R., ROBERTSON D. — *Amer. J. Med.*, 1979, 67, 177—178.
42. BENGSSTON C., LINDQUIST O. — The menopause and ischemic heart disease. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
43. BENNETT C., PRITHKIN N. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, p. 175.
44. BENSAID J. — *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, XXXIX, 53, 4 091—4 107.
45. BEREGOLTZ S. N. şi colab. — Anterior wall shortening with total occlusion of the left anterior descending artery with distal collateral filling, with and without anterior infarction. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
46. BERGER B. C. şi colab. — *Circulation*, 1979, 60, 5, 1 111—1 125.
47. BERGER B. C. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 46, 365—370.
48. BERGER H. şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, 1 052.
49. BERGMAN G. şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, p. 313.
50. BERMAN J. L. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 392.
51. BERMAN J. L. şi colab. — *Circulation*, 1980, 6, 1, 53—61.
52. BERNADET P. şi colab. — *Rev. Méd. Toulouse*, 1980, 4, 173—176.
53. BERNADET P. şi colab. — *Rev. Méd. Toulouse*, 1979, 8.
54. BERNARD R. şi colab. — *Circulation*, 1979, 59, 3, 607—609.
55. BERTRAND M. şi colab. — *Circulation*, 1980, 61, 5, 877—882.
56. BERTRAND M. E. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 390.
57. BEZERRA DE CARVALHO VALERIA şi colab. — *Arg. Bras. Cardiol.* 1980, 34, 6, 431—439.
58. BHAYANA J. N. şi colab. — Preserved saphenous vein allografts for aorto-coronary bypass surgery, Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
59. BIAGINI A. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 455.
60. BIAGINI A. şi colab. — Low sensitivity of ECG monitoring in CCU in detecting ischemic episodes. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
61. BIERA CL. şi colab. — *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1980, 29, 4, 303—307.
62. BLACKET R. B. şi colab. — *Amst. N. -Z. J. Med.*, 1973, 3, 1, 39—62.
63. BLANKE H. şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, p. 262.
64. BLEIFELD W. şi colab. — *Circulation*, 1977, 55, 2, 303—311.
65. BOLLI R. şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59—60, p. 841.
66. BONNHOME F. şi colab. — Coronarographic anomalies in myocardial infarction on patients taking oral contraceptives. Results of coronarographic investigations. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
67. BONOW R. O. şi colab. — *Circulation*, 1981, 63, 2, 243—251.
68. BONOW R. O. şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60.
69. BOR J. — *Acta Univ. Carol. Med. (Praha)*, 1961, 1, 3—33.
70. BORDER J. S. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 46, 1—12.
71. BORY M. şi colab. — *Nouv. Presse méd.*, 1981, 10, 4, 229—234.
71. bis. BORY M. şi colab. — *Arch. Mal. Coeur*, 1981, 74, 8, 901—907.
72. BOS E. şi colab. — Sequential vs conventional coronary artery bypass surgery in matched patient groups. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
73. BOSCHAT J. şi colab. — *Arch. Mal. Coeur*, 1981, 74, 2, 237—240.
74. BOSCHAT J. şi colab. — *Arch. Mal. Coeur*, 1981, 74, 1, 49—56.
75. BOUCEK R. J. şi colab. — *Circulation*, 1980, 62, 3, 485—490.
76. BOUDOULAS H. şi colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 420.
77. BOUDOULAS H. şi colab. — *Circulation*, 1979, 60, 1, 164—169.
78. BOUR H. R. şi colab. — Effect of Sulfinpyrazone on early graft closure after myocardial revascularization. Al VIII-lea Congres european de cardiologie, Paris, 1980, 0962.
79. BOURASSA M. G. — *Circulation*, 1980, 61, 5, 875—876.
80. BOURASSA M. G. şi colab. — *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1980, 29, 237—243.
81. BOURDILLON P. D. V., POOLE-WILSON P. A. — Calcium exchange and mechanical function in myocardial ischemia: effects of verapamil. Al VIII-lea Congres european de cardiologie, Paris, 1980.
82. BOWEN W. G. şi colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 şi 60, p. 268.

Scanned with OKEN Scanner

123. CHERRIER F. și colab. — La coronarographie dans 20 cas d'angor de Prinzmetal. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
124. CHESSEBRO J. H. și colab. — Cigarette smoking and strong familiy history risk factors best identify the young disease patient. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
125. CHEW CHRISTOPHER J. C. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 389.
126. CHICE P. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 643.
127. CHIERCHIA S. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1978, suppl. II, vol. 57 si 58, p. 753.
128. CHIRIȚĂ P. — Aportul testului ECG cu insulină în diagnosticul precoce al cardiopatiei ischemice. Al II-lea Congres național de cardiologie, 1977, p. 42—44.
129. CHRISTIANSEN I. și colab. — *Dan med. Bull.*, 1973, 20, 4, 120—123.
130. CHUN P. K. C. și colab. — *Circulation*, 1981, 63, 1, 220—224.
131. CIPRIANO P. R. și colab. — *Circulation*, 1971, 59, 1, 82—95.
132. CIPRIANO P. R. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 629.
133. CLARK R. E. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1979, 44, 825—831.
134. CLEMENTY J. — *Sudouest méd.*, 1979, 4, 103.
135. COBB F. R. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 1, 145—154.
136. COBB L. A. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 493.
137. COCKRELL J. L. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 420.
138. COE J. și colab. — Effect of coronary bypass grafting on the incidence and severity of Myocardial infarction in patients with stable angina: a prospective randomized study. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
139. COHEN STAFFORD L., VANKYDIS PANOS C. — Post-Hospitalization Mangement of Acute Myocardial Infarction. Current Cardiovascular Topics, Vol. IV Acute Myocardial Infarction, Edited by E. Donoso and Janet Lipski, Georg Thieme Publ., Stuttgart, 1978.
140. COHN P. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 46, 359—361.
141. * * * — Comment interrompre les béta-blocantes *Rev. Prat. (Paris)*.
142. CONLEY M. și colab. — *Circulation*, 1977, 55, 1, 158—163.
143. CONSTANTINESCU M. și colab. — Ezitări, contradicții și dificultăți în definirea și diagnosticul cardiopatiei ischemice. Al III-lea Congres național de medicină internă, București, 1971, p. 26—28.
144. CONTI R. — Initial management of patients hospitalized because of angina pectoris. Al VIII-lea congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
145. CONTI R. — *Circulation*, 1977, 55, 2, 227—237.
146. COOPE J. și colab. — Multicentre trial of treatment in elderly hypertensive patients. Al VIII-lea Congres european de cardiologie, Paris, 1980.
147. CONSTANS R., LAPIQUE M. — *Rev. Méd. Toulouse*, 1979, XV, 3, 329—349.
148. CÔTÉ P. și colab. — *Circulation*, 1979, 59, 6, 1 165—1 172.
149. COZLEA L. și colab. — Utilizarea unor metode neinvazive de evaluare cardiacă în infarctul miocardic. Consfătuirea de cardiologie, Tg. Mureș, 1980, p. 86.
150. CRAIU ELVIRA și colab. — Factori de risc în evoluția infarctului miocardic la tineri. Consfătuirea de Cardiologie, Tg. Mureș, 1980, p. 121—123.
151. CRAIU ELVIRA și colab. — *Arch Union Méd. Balkanique*, 1980, XVIII, 4—5, 501—502.
152. CRAWFORD M. H. și colab. — *Circulation*, 1980, 61, 3, 549—554.
153. CRAWFORD M. H. și colab. — *Circulation*, 1979, 59, 6, 1188—1196.
154. CRIQUI M. H. și colab. — *Circulation*, 1980, suppl. IV, 62, 70—76.
155. CUCUIANU M. și colab. — Corelații între hiperlipemie și predispoziția la tromboză. Al II-lea Congres național de cardiologie, 1977, p. 51—52.
156. CUDDY T. E. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 445.
157. CUMINS P. și colab. — Radioimmunoassay of cardiac contractile proteins in the diagnosis of myocardial infarction. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
158. CUNESCU V. și colab. — Angina pectorală cu coronare permeabile (Considerațiuni clinico-hemodinamice pe 1 cazuri). Al II lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 52—53.
159. CUNESCU V., DRĂGHICI D. — Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor de inimă. Ed. medicală, București, 1976, p. 325—327.
160. CURRY CH. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1975, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 746.
161. CURRY CH. R. jr. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1978, suppl. II, vol. 57 și 58, p. 693.

Scanned with OKEN Scanner

208. DUDEA C. și colab. — Încărcarea cu lipide ca test de explorare a funcției trombocitare în cardiopatia ischemică. Al II-lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 57—58.
209. DUDEA C. și colab. — Unele caractere particulare ale modificărilor produse prin testul de încărcare cu lipide asupra activității factorului 3 trombocitar în cardiopatia ischemică. Al II-lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 57.
210. DUDEA C. și colab. — Valoarea unor teste enzimatice dinamice (LDH și izoenzimele sale) în evaluarea complexă a infarctului miocardic acut. Consfătuirea de cardiologie, Tg. Mureș, 1980, p. 19—50.
211. DUMITRU M. — Infarctul miocardic al bătrînului. Consfătuirea de Cardiologie, Tg. Mureș, 1980, p. 60—61.
212. DUNN R. F. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 15, 122.
213. DUNN R. F. și colab. — *Circulation*, 1980, 61, 5, 989—995.
214. DUNN R. F. și colab. — *Circulation*, 1980, 62, 1, 726—734.
215. DUNN R. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 2, 451—455.
216. DYER A. R. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 1, 911—920.
217. EFFLER D. B. — *Med. Prisma*, 1973, 5.
218. EGRE A. și colab. — Evolution de l'infarctus du myocarde non compliqué traité par des drogues à action rapide. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
219. EHSANI A. A. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 73.
220. ELIOT R. S., BAROLDI G. — *Circulation*, suppl. II, 1972, XLV, II-61.
221. ELLRODT G. și colab. — *Circulation*, 1980, 62, 4, 669—679.
222. EL-MARAGHI N., GENTON E. — *Circulation*, 1980, 62, 5, 936—944.
223. EL-MARAGHI N. R. H. și colab. — *Circulation*, 1980, 61, 1, 199—207.
224. ENG C. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1979, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 1 040.
225. ENGEL H. J., LICHTLEN P. R. — Coronary arteriography after myocardial infarction under oral contraceptives. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
226. ENGEL H. J. și colab. — Different effects of nitroglycerin and nifedipin on regional myocardial blood flow during angina pectoris. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
227. * * * — Epreuve d'effort et pronostic de l'infarctus de myocarde. *Rev. Prat. (Paris)*, 1979, XXIX, 50, 3 666.
228. EPSTEIN S. V. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 46, 491—199.
229. ERNST N. și colab. — *Circulation*, 1980, suppl. II, 62, 11—52.
230. ESLAMI B. și colab. — *Circulation*, 1971, suppl. III, vol. 49 și 50, III—151.
231. ESSEN RAINER V. și colab. — *Circulation*, 1979, 59, 1, 105—112.
232. ETHÉVENOT G. și colab. — Mise en évidence d'un spasme coronaire par test à l'acide adénosine-triphosphorique (ATP). Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
233. ETWOOD P. C., SWEETNAM P. M. — *Circulation*, suppl. V, 1980, 62, V53—V58.
234. * * * — European Cardiology, 1980, Documenta Geigy.
235. FACCHINI M. și colab. — Q—T interval and the sudden infarct death syndrome (SIDS). A prospective study. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
236. FALKO M. J. și colab. — *Amer. J. Med.*, 1979, 66, 303.
237. FARIS J. V. și colab. — Abstracts *Circulation*, 1977, suppl. II, vol. 59 și 60, p. 698.
238. FARIS J. V. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 439.
239. FARREL P. W. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59 și 60, p. 707.
240. FEIGENBAUM H. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 37, 775—786.
241. FELDMAN R. L. și colab. — *Circulation*, 1980, 62, 1, 149—159.
242. FELDMAN R. L. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59 și 60, p. 907.
243. FERLINZ J. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59 și 60, p. 317.
244. FIGUEROS J. și colab. — *Circulation*, 1979, 59, 5, 955—968.
245. FLECKENSTEIN A. — Cardiovascular protection by Ca-anatagonist. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie Paris, 1980.
246. FLEMING J. W. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 15, 909.
247. FLETCHTER G. F. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 1, 140—111.
248. FLETCHTER P. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59 și 60, p. 107.
249. FLORENȚIU R. și colab. — Alcoolul poate fi considerat factor de risc coronarian? Al II-lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 58—59.

Scanned with OKEN Scanner

467. MAC ALPIN R. N. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 46, 143—153.
468. MACHECOURT J. și colab. — *Arch. Mal. Coeur.*, 1981, 74, 1, 11—20.
469. MACHECOURT J. și colab. — *Arch. Mal. Coeur.*, 1981, 74, 2, 147—156.
470. MACLEOD A. și colab. — Prophylactic selective beta-blockade in acute myocardial infarction. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
471. MADIAS J. E. — *Circulation*, 1979, 59, 2, 296—306.
472. MAGDER SH. A. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59, 60, p. 291.
473. MAGEE P. G. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59, 60, p. 942.
474. MAGYAROSI GH. și colab. — *Med. internă (Buc.)*, 1979, XXXI, 4, 377—380.
475. MANN T. și colab. — *Circulation*, 1977, 55, 5, 761—766.
476. MANN T. și colab. — *Circulation*, 1979, 59, 1, 14—20.
477. MARGOLIS B. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 955.
478. MARKIS J. E. și colab. — *Circulation*, 1980, 62, 1, 141—148.
479. MARSHALL R. C. și colab. — *Circulation*, 1981, 63, 3, 572—583.
480. MASERI A. și colab. — *Circulation*, suppl. V, 1980, 62, V3—V13.
481. MASERI A. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1979, 44, 788—792.
482. MASERI A. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1978, vol. 57, 58, p. 39.
483. MASSI B. M., CHATTERJEE K. — *Med. Clin. North. Amer.*, 1979, 63, 1, 25—51.
484. MATHEY D. G. și colab. — *Circulation*, 1981, 63, 3, 489—497.
485. MATHUR V. S. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 46, 418.
486. MATHUR V. S. și colab. — *Circulation*, suppl. I, 1980, 62, I—90/I—98.
487. MATSUMOTO M. și colab. — Continous intraoperative monitoring of left ventricular performance by transesophageal echocardiography. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
488. MĂRCUȘ SILVIA și colab. — Valoarea diagnostică a electrocardiogramei în cardiopatia ischemică (C. I.) incipientă. Al II-lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 89—91.
489. MĂRCUȘ SILVIA și colab. — *Arch. Union Méd. Balkanique*, 1980, XVIII, 4—5, 473—474.
490. McANULTY J. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 419.
491. McCONAHAY D. R. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 37, 885—889.
492. McENANY M. T., AUSTEN G. — Surgical Intervention for the Mechanical Complication of Acute Myocardial Infarction, în: Current Cardiovascular Topics, vol. IV, Acute Myocardial Infarction, edited by Ephriam Donoso and Janet Lipsky, Georg Thieme Publ., Stuttgart, 1978.
493. McEWAN PATRICIA și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 408.
494. McGRANAHAN G. M. și colab. — *Circulation*, suppl. III, 1974, vol. 49, 50, III—150.
495. McHENRY P. L. — *Circulation*, 1977, 55, 5, 683—685.
496. McINTOSH H. D., GARCIA J. A. — *Circulation*, 1978, 57, 3, 405—431.
497. McMAHON M. și colab. — *Circulation*, 1979, 60, 1, 106—113.
498. McMULLEN J. B. și colab. — Abstracts *Circulation*, suppl. II, 1979, vol. 59, 60, p. 173.
499. McNAMARA J. J. și colab. — *Cardiovascular Surgery*, 1978, suppl. I, *Circulation*, 1979, 6, 2, I—33/I—38.
500. MEHMEL H. C. și colab. — Diastolic pressure-volume relation of the left ventricle in coronary heart disease under pressure load and in the postextrasystolic beat. Al VIII-lea Congres european de Cardiologie, Paris, 1980.
501. METHA J., METHA PAULETTE — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 95, 454.
502. METHA J., METHA PAULETTE — *Circulation*, 1979, 60, 3, 497—503.
503. METHA J. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1980, 45, 424.
504. MELLER J. și colab. — *Amer. J. Cardiol.*, 1976, 37, 938—940.
505. MESSIN R., DEMARET B. — *Ann. Cardiol. Angeiol.*, 1980, 29, 1—4, 309—313.
506. METGZER J. PH. — *Rev. Méd.*, 1979, 29, 1 523—1 528.
507. METZGER J. PH. și colab. — *Arch. Mal. Coeur.*, 1981, 74, 2, 231—236.
508. MIHAIL A. și colab. — Studiu anatomo-clinic privind cardiopatia ischemică la vîrstnici. Consfătuirea de Cardiologie, Tg. Mureș, 1980, p. 57—59.
509. MIHAIL A. și colab. — Studiu epidemiologic privind depistarea precoce a cardiopatiei ischemice într-un eșantion de populație feminină tînără. Al II-lea Congres național de Cardiologie, 1977, p. 91—93.
510. MIHAIL A. și colab. — Infarctul miocardic la vîrstele extreme (sub 45 și peste 65 ani). Consfătuirea de Cardiologie, Tg. Mureș, 1980, p. 54.
511. MIHAIL A. — Infarctul de miocard. În „Medicina internă", vol. I, Ed. medicală, București, 1979.

Scanned with OKEN Scanner

ERATĂ

Pagina	*Rîndul*	*În loc de*	*Se va citi*
42	1 de jos	lipide < 10 g/l	lipide > 10 g/l
43	3 de sus	antibiotice	antidiabetice
56	16 de jos	H S L_{2b}	H D L_{2b}
75	9 de jos	nevroză	necroză
196	12 de sus	doze mari	doze mici

Actualități și progrese în cardiopatia ischemică

Scanned with OKEN Scanner